

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN SABIN-FELDMAN-TEST BEI MÄUSEVIRUSLEUKÄMIEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabine Jelen
aus Allenstein

1971

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN SABIN-FELDMAN-TEST BEI MÄUSEVIRUSLEUKÄMIEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabine Jelen
aus Allenstein

Referent: Professor Dr. med. Meta A l e x a n d e r
Korreferent: Professor Dr. med. Walther P r i b i l l a

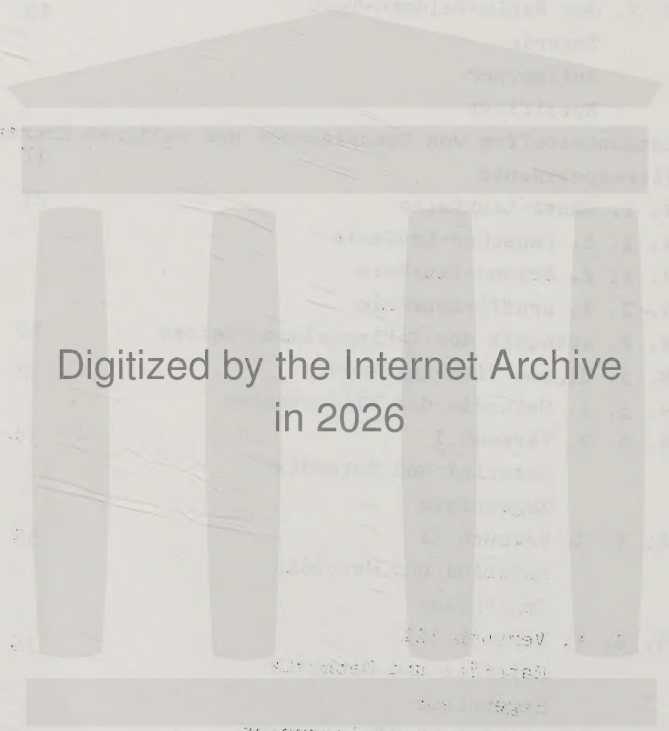


Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. Oktober 1971

Disposition

1. Problemstellung	1
2. Literatur	
2. 1. Die Lymphknoten-Toxoplasmose	2
Klinik	
Nachweis	
Differential-Diagnose	
2. 2. Der Sabin-Feldman-Test	10
Theorie	
Antikörper	
Spezifität	
3. Zusammentreffen von Toxoplasmose und malignen Erkrankungen	
4. Tierexperimente	17
4. 1. Mäuse-Leukämien	27
4. 1. 1. Rauscher-Leukämie	
4. 1. 2. Friend-Leukämie	
4. 1. 3. Graffi-Leukämie	
4. 2. Methodik des Sabin-Feldman-Testes	30
4. 3. Eigene Tierexperimente	32
4. 3. 1. Methodik der Blutentnahme	
4. 3. 2. Versuch I	33
Material und Methodik	
Ergebnisse	
4. 3. 3. Versuch II	35
Material und Methodik	
Ergebnisse	
4. 3. 4. Versuch III	36
Material und Methodik	
Ergebnisse	
5. Diskussion und Schlußfolgerungen	
5. 1. Tierexperimente	37
5. 2. Hämoblastosen und nachgewiesene Toxoplasmose	39
5. 3. Positive serologische Befunde bei Hämoblastosen im Vergleich zur Normalbevölkerung	42
5. 4. Diskussion	
6. Zusammenfassung	52
7. Literaturverzeichnis	53
8. Bilderanhang	66



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Problemstellung

Bei der Diagnose der erworbenen Lymphadenitis toxoplasmotica bestehen oft erhebliche Schwierigkeiten, diese gutartige Lymphknotenerkrankung gegen andere, vor allem maligne Lymphadenopathien, abzugrenzen. Aus der Klinik allein kann die Diagnose nicht gestellt werden, da sie keine exakt definierte Symptomatik besitzt und viele Krankheiten imitieren kann. Das histologische Bild ist nicht pathognomonisch und wird auch bei anderen Erkrankungen gefunden. Die Isolierung von *Toxoplasma gondii* gelingt nur selten, so daß die Sicherung der Diagnose fast immer durch die Serologie erfolgen muß. Vor allem werden dabei der Sabin-Feldman-Test und die Komplement-Bindungsreaktion angewendet, die als streng spezifisch angesehen werden.

In den letzten Jahren wurden jedoch immer wieder Fälle bekannt, auch an der Universitätsklinik Westend, in denen Patienten mit Hämoblastosen hohe Titer im SFT aufwiesen, ohne daß Parasiten bei der Obduktion nachgewiesen werden konnten.

Es stellte sich daher die Frage, ob Hämoblastosen entgegen der geltenden Lehrmeinung doch zu einem unspezifischen positiven Ausfall des SFT führen könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde durch experimentelle Untersuchungen an Mäuse-Leukämien zu klären versucht, ob Hämoblastosen den Sabin-Feldman-Test in irgendeiner Weise beeinflussen.

2. Literatur

2.1. Die Lymphknotentoxoplasmose

Klinik

Unter den verschiedenen Organmanifestationen der postnatalen Toxoplasmose-Erkrankung spielt die Lymphadenitis toxoplasmotica die weitaus größte Rolle. Man unterscheidet akute, rezidivierende und chronische Verläufe, die sich jedoch nicht immer von einander abgrenzen lassen.

Dabei sind Lymphknotenschwellungen - bei der mono- oder oligoganglionären Form lokalisiert, bei der polyganglionären Form generalisiert - Leitsymptom. Häufig sind sie auch Frühsymptom. Die übrige Symptomatik ist uncharakteristisch und reicht von geringen Allgemeinbeschwerden bis zu seltenen hochakuten Verläufen mit Fieber bis über 39°C.

Meist bestehen jedoch nur subfebrile Temperaturen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Übelkeit bis zum Brechreiz, Schweißausbrüche, Gelenk- und Muskelschmerzen, Pharyngitis und Konjunktivitis. Ein flüchtiges maculo-papulöses Exanthem tritt eher bei akuten hochfebrilen Verläufen auf. Bei der polyganglionären Form findet man auch, vor allem, wenn es zur Generalisierung kommt, deutlichen Meningismus bis zu encephalitischen Symptomen und Druckgefühl im Oberbauch durch Splenomegalie, selten einmal Hepatomegalie. Vor allem bei schweren generalisierten Fällen entsteht eine Myocarditis - die häufig auftreten soll, klinisch aber meist inapparent verläuft (94) - eine Endometritis, Chorioretinitis und gelegentlich eine interstitielle Hepatitis. Solche ernststen Krankheitsbilder sind aber

selten: Unter 124 Fällen aktiver Toxoplasmose von Granz (54) waren nur 2,4 % foudroyante Verläufe, während 40 % oligosymptomatisch mit vorwiegendem Befall der Lymphknoten verliefen.

Die Lymphknotenschwellungen treten vor allem cervical, nuchal, suboccipital und submandibulär auf, sehr häufig auch axillär. Inguinale Lymphome sind weniger oft anzutreffen und auch nur bei multilokulärem Befall. Vergrößerungen der Lymphknoten an den Hili, im Retroperitoneum und am Mesenterium kommen vor, sind aber vergleichsweise selten. Die Lymphome sind meist bohnen- bis kirschgroß, gelegentlich bis walnußgroß, mäßig derb, gut begrenzt, gegen Haut und umgebendes Gewebe gut verschieblich und gewöhnlich nur anfangs etwas dolent. Die darüberliegende Haut ist nicht verändert, Nekrosen und Fisteln bilden sich praktisch nie.

Die Ergebnisse der routinemäßigen Laboruntersuchungen sind nicht spezifisch. Die BSG ist häufig normal, ebenso auch die Leukozytenzahl. In der Hälfte bis in 2/3 der Fälle tritt eine relative Lymphozytose auf, die bis 70 % erreichen kann (94). Man findet dann, nach Krug (85) besonders um die 3. Woche herum, lymphatische Reizzellen, sogenannte Lymphoidzellen, im Differentialblutbild. Sehr häufig wird auch eine Eosinophilie bis 10 % beobachtet. Das rote Blutbild ist gewöhnlich unverändert; in schweren Fällen kann jedoch eine Anämie auftreten.

Die Effloreszenzen treten über den ganzen Körper verteilt auf, lassen jedoch Kopfhaut, Palmar- und Plantarflächen frei. Nach Kabelitz (74) zeigt das Exanthem häufig ein roseolenartiges Bild, nach anderen ähnelt es mehr dem des Fleckfiebers (143).

Häufig wird über Kopfschmerzen geklagt. Sie sind oft langanhaltend und dabei vorwiegend in der Stirngegend lokalisiert.

Muskelschmerzen kommen selten vor; sie sind meist auch nur kurzzeitig vorhanden. Parasitennachweise in Muskelbiopsien sprechen dafür, daß sie durch eine Myositis toxoplasmotica während der Parasitämie bedingt sind (74).

Nachweis:

Im Lymphknotenpunktat sieht man typischerweise eine kleinerdige Vermehrung epitheloider Retikulumzellen, vor allem in der Rindenregion. Die Lymphknotenarchitektur ist dabei gewahrt, Nekrosen oder Verkäsungen kommen nicht vor. Die Retikulumzellwucherungen des Markes greifen auch auf die Follikel über; die Reaktionszentren sind vergrößert und unscharf begrenzt.

Die Retikulumzellen haben einen hellen, chromatinarmen, bläschenförmigen Kern; Zellen - ähnlich den Langhans'schen Riesenzellen - können auftreten (120). Außerdem ist eine diffuse Vermehrung der lymphozytären Elemente, der Erythroblasten und Histiocyten zu sehen. Oft jedoch findet man nur eine Follikelhyperplasie der Rindenknötchen mit großen Reaktionszentren, die keinen Rückschluß auf die Ursache zuläßt. Zum anderen können Veränderungen auftreten, die an eine Hämoblastose denken lassen: Mitosen unterschiedlicher Häufigkeit kommen vor; die histiolympozytäre Proliferation kann die Kapsel überschreiten; die Retikulumzellen können den malignen Zellen der Lymphogranulomatose, des Retikulumzellsarkoms oder der histiomonozytären Retikuloze stark ähneln; die Lymphknotenarchitektur kann weitgehend zerstört sein.

Die histologischen Veränderungen sind demnach im Idealfall zwar charakteristisch, reichen jedoch immer nur für eine Verdachtsdiagnose aus, da sich andere Erkrankungen nicht sicher ausschließen lassen.

Der Nachweis des Erregers, *Toxoplasma gondii*, kann versucht werden im Blut - hier jedoch nur im Stadium der Parasitämie - im Liquorstandsediment bei encephalitischen Symptomen sowie histologisch im Lymphknotenpunktat oder kulturell beim Anzüchtungsversuch in der Maus.

Er gelingt jedoch nur selten, da der Parasit häufig nur spärlich vorhanden ist und mit der Ausbildung von Antikörpern aus dem Blut verschwindet. Der Nachweis von Trophozoiten im Lymphknotenpunktat ist beweisend, kann aber nur sehr selten erbracht werden. Häufiger noch werden Pseudozyten oder Zysten gesehen, die jedoch keine absolute Beweiskraft haben, da der Erreger bei der Ausbildung der Antikörper aus der freien, proliferativen Form in das Stadium der resistenten Pseudozyste übergeht und so nach einer klinisch inapparent verlaufenden Infektion jahrelang inaperzept überleben kann (168).

Praktisch erfolgt die Sicherung der klinischen Diagnose daher fast immer durch immunbiologische Methoden, vor allem durch den Sabin-Feldman-Test und die Komplement-Bindungsreaktion, die nach allgemeiner Ansicht spezifisch sind. Der indirekte Hämagglutinationstest und der Fluoreszenz-Hemmtest werden in Europa noch wenig angewendet, ihre Aussagekraft für die Aktivitätsdiagnose ist kaum größer als die der beiden anderen Methoden.

Die Entscheidung, ob eine latente, bedeutungslose Toxoplasma-Infektion oder eine Toxoplasmose-Erkrankung vorliegt, hängt dabei von den klinischen

Erscheinungen, der Höhe der einzelnen Titer-Werte und ihrem Verhältnis zueinander sowie von der Titerbewegung bei mehrfachen Kontrollen ab. Nach Beverley ist eine Toxoplasmose dann wahrscheinlich, wenn der SFT von 0 auf 1:256 und die KBR von 0 auf 1:5 ansteigt (18). Er setzt diesen Titer als Grenzwert fest, da er unter 1357 Blutspendern nur zweimal einen Titer von 1:256 oder darüber feststellte. Da man jedoch bei der Erst-Untersuchung schon häufig schwach positive Titer vorfindet, darf eine akute Toxoplasmose nach Piekarski (112), Kabelitz (74) u.a. im allgemeinen erst bei einem Titer-Anstieg auf 1:1000 im SFT bei gleichzeitigem Anstieg der KBR auf 1:10 diagnostiziert werden.

Die Schwierigkeit jedoch, die in der Beurteilung der serologischen Ergebnisse besteht, ist etwa daraus zu ersehen, daß man Parasiten aus Organen von Patienten isoliert hat, die wiederholt niedrige Titer aufwiesen. So isolierte Jacobs (66) Toxoplasmen aus dem Auge eines Patienten mit einem SFT von 1:64 und Prior (121) aus dem Blut einer gesunden Frau mit einem SFT von 1:170. Walls (163) fand Pseudozysten im Gehirn bei einer Titer-Höhe von 1:4 und Remington (129) im Skelettmuskel bei 1:4 und 1:64. Als Ursache wird ein zu geringer antigener Stimulus der enzystierten Parasiten, oder die Ausbildung einer gewissen Immuntoleranz bei vor langer Zeit erfolgter Infektion diskutiert. Auch die Lokalisation im Gehirn, fern vom Ort der Antikörperproduktion, soll für diese Befunde verantwortlich sein.

Auf der anderen Seite trifft man bei Jugendlichen des öfteren SF-Titer von 1:1000 bei mittlerer KBR an, ohne klinische Symptome einer Toxoplasmose feststellen zu können. Es wurden mehrere Fälle beschrieben, in denen über Monate hohe SF-Titer bis 1:32 000 vorlagen, ohne daß irgendwelche Krankheitserscheinungen auftraten (98).

Die sichere Diagnose einer Toxoplasmose-Erkrankung kann aus all diesen Gründen immer nur aus der Kombination von klinischer Symptomatologie und Serologie erfolgen.

Differentialdiagnose

In scharfem Gegensatz zur Häufigkeit der latenten Infektion steht die relative Seltenheit der eigentlichen Erkrankung. Sie ist jedoch kein Ausnahmefall, besonders nicht im jugendlichen Alter. Die Patienten von Kabelitz (72) waren zwischen 18 und 35 Jahren alt, Bachmanns (12) Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 29 Jahren. Bei 144 in den letzten Jahren in der Literatur mitgeteilten Fällen von Lymphknoten-Toxoplasmose bei Erwachsenen handelte es sich in 83 % um 15-35jährige; nur 17 % waren älter als 35, der älteste Patient war 71 Jahre (119).

Bei dieser Altersverteilung wird auf Grund der klinischen Symptomatik zuerst an eine infektiöse Mononukleose gedacht, zumal die lymphoiden Zellen bei der Toxoplasmose den sogenannten monozytoiden Zellen der Mononukleose sehr ähneln. Man findet jedoch bei der infektiösen Mononukleose im peripheren Blutbild eine ausgeprägte Leukozytose, große und kleine Lymphozyten, Lymphoblasten, Monozyten und plasmazelluläre Lymphozyten. Dieses bunte Bild wird bei der Toxoplasmose vermißt: Die Vermehrung betrifft im wesentlichen nur reife und monozytoide Lymphozyten, außerdem fehlt in den meisten Fällen die Splenomegalie. Der Paul-Bunnell-Test fällt bei der infektiösen Mononukleose positiv aus. Viele der früher als Paul-Bunnell-negativ bezeichneten Mononukleososen (7-14 %) sind sicher Toxoplasmosen gewesen, die aber differentialdiagnostisch nicht in Erwägung gezogen wurden (5, 72, 94, 143).

Sehr häufig werden die Patienten auch mit dem Verdacht auf eine maligne Systemerkrankung in der Klinik aufgenommen. Lymphome in Verbindung mit Müdigkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Fieber sind auch Früh- und Leitsymptome bei myeloischen und lymphatischen Leukämien. Subakute Entwicklung, Konsistenz und Schmerzlosigkeit, Lokalisation und histologischer Befund lassen häufig an eine Lymphogranulomatose, ein Retikulosarkom oder Lymphosarkom denken, zumal auch bei der Lymphogranulomatose das Maximum der Erkrankungen in jüngeren Jahren liegt. Nach Lelong (94) ist die für Morbus Hodgkin typische Eosinophilie bei der Toxoplasmose in 66 %, nach Pestre-Alexandre (111) in über 80 % vorhanden. Beim M. Hodgkin liegt jedoch im Gegensatz zur Toxoplasmose meist eine Lymphopenie vor. In der Literatur werden immer wieder Fälle beschrieben, in denen klinisch und teilweise auch histologisch eine maligne Systemerkrankung diagnostiziert und mit Zytostatika oder Bestrahlung behandelt wurde; den serologischen Befunden und dem benignen Verlauf nach lag jedoch eine Toxoplasmose vor (32, 54, 72). Andererseits beschreibt Darlotta (14) 2 Fälle von Toxoplasmose, die als Retikuloendotheliose und Lymphosarkom diagnostiziert und behandelt wurden, bei denen die Therapie aber zu einer Generalisierung der Toxoplasmose und zum letalen Ende geführt hat.

Besonders bei Kindern - Lelong sah die häufigsten Fälle im Alter von 3-15 Jahren - ist immer an eine Lymphknoten-Tuberkulose zu denken, die im Anfangsstadium oft nicht abzugrenzen ist. Bei Ausbildungen von Verkäsungen und Fisteln kann der Verdacht auf eine Toxoplasmose jedoch ausgeschlossen werden (32, 47).

Bei Mitbefall der Mesenteriallymphknoten kann eine Appendizitis vorgetäuscht werden. Die vergrößerten Lymphknoten sind meist nicht durch die Bauchdecken palpabel.

Nach Siim (143) sind die häufigsten Fehldiagnosen 1. Status febrilis, 2. Lymphadenopathie, 3. Tuberkulöse Lymphadenitis, 4. Mononucleosis infectiosa, 5. M. Hodgkin, 6. Karzinometastasen. Beverley (18) stellte als häufigste Fehldiagnosen M. Hodgkin, Mumps, Lymphosarkom und Leukämie fest. Die Patienten von Bachmann (12) wurden wegen unklarer Lymphadenopathien, M. Hodgkin, unklarem Status febrilis, infektiöser Mononukleose und Retikulosarkom in die Klinik eingewiesen.

Der Ausschluß anderer Erkrankungen mit Lymphknotenschwellungen wie unspezifische Lymphadenitis, Lues, Tularämie, Brucellose, Erythematodes, M. Still, M. Felty u.ä. gelingt meist leicht auf Grund der klinischen Symptomatik und der Laborbefunde. Auch an die Listeriose als teilweise lymphotrope Erkrankung sollte gedacht werden. Dabei ist erwähnenswert, daß Krug (85) bei Überprüfen der Listeriose-Serologie bei Toxoplasmosen in einigen Fällen ein Mitreagieren der Listeria-Agglutinations-Titer feststellte.

Tabelle I

Häufigkeit der Lymphknotentoxoplasmose bei Lymphadenopathien:

Untersucher	Zahl d. Lymphadenopathien	davon Toxoplasmose
Piquet (119)	300	10 %
Theologides (153)	40	13 %
Siim (143)	?	13 %
Kanzow (76)	144	13,2 %
Krug (84)	127 (LK-Punktate)	11,8 %
Franke (42)	512	3,9 %

Je nach den im Vordergrund stehenden Beschwerden müssen außerdem Tonsillitis, Pharyngitis, Encephalitis, Poliomyelitis, Chorioretinitis, Myocarditis oder exanthematische Erkrankungen erwogen werden.

Einen Überblick über die Beteiligung der Lymphadenitis toxoplasmotica an den Lymphadenopathien gibt Tabelle I. Sie macht die Bedeutung der Lymphknoten-Toxoplasmose für die Differentialdiagnose der Lymphknotenschwellungen deutlich.

2.2. Der Sabin-Feldman-Test

Theorie

Der Farbttest nach Sabin und Feldman (SFT, Dyetest) ist ein serologischer Test, bei dem Antikörper gegen Toxoplasmen nachgewiesen werden. Er beruht auf einem sonst nicht in der Serologie verwendeten Immunitätsphänomen.

Bei mikroskopischen Untersuchungen von Toxoplasma-Serum-Gemischen, die sie mit alkalischem Methylen-blau färbten, stellten Sabin und Feldman (139) fest, daß in Präparaten mit Immuns serum das Zytoplasma der Toxoplasmen mit wenigen Ausnahmen schwach oder gar nicht gefärbt war, während im Normalserum die Protozoen tiefblau und etwas abgerundet erschienen. Sie führten diese Veränderungen auf das Vorhandensein von Antikörpern zurück. Intrazellulär liegende Toxoplasmen waren immer blau gefärbt: Die intrazelluläre Lage schützte die Erreger vor dem Einwirken der Antikörper.

Wurde das Immuns serum auf 56°C erhitzt oder über 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, so ging seine Wirkung vollständig verloren, ließ sich bei Zusatz von normalem

menschlichen Serum jedoch wieder herstellen. Sabin und Feldman schlossen daraus, daß für dieses Immunitätsphänomen zwei Faktoren verantwortlich sind: 1. Der hitzestabile spezifische Toxoplasma-Antikörper und 2. ein hitze-labiler Faktor, der im normalen menschlichen Serum sowie in vielen tierischen Seren vorkommt und den sie accessory-factor (Aktivator) nannten. Bei Verdünnung des Serums verliert der Aktivator seine Wirkung. Fügt man jedoch einer Verdünnungsreihe von Immunserum unverdünnten Aktivator hinzu, verlieren die Toxoplasmen ihre Färbbarkeit. Anhand der Verdünnungsreihe läßt sich so der Antikörpergehalt des Serum bestimmen. Als Endgehalt wird die Verdünnung angegeben, bei der weniger als 50 % der ausgezählten Toxoplasmen ungefärbt bleiben.

Schon Sabin und Feldman beobachteten, daß sich der Aktivator in mancher Hinsicht wie Komplement verhielt, ohne mit der C_1 und C_2 -Fraktion des menschlichen Komplements identisch zu sein. Grönroos (55) identifizierte ihn später als Properdin plus die Komplementfraktionen C_2 , C_3 , C_4 und Magnesium.

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen (22) beruht der Verlust der Färbbarkeit auf einer fermentativen Zytoplasmalyse, die man im Mikroskop auch ohne Färbung an den geänderten Lichtbrechungsverhältnissen des Plasmas erkennen kann; französische Autoren sprechen daher vom "titre de lyse du Toxoplasme". Wahrscheinlich wird die Lyse durch eine Ribonuclease bedingt, die als Folge der Antigen-Antikörper-Bindung mobilisiert und durch den akzessorischen Faktor aktiviert wird (87). Diese Ribonuclease löst die basophilen RNS-Anteile der Protozoenzelle auf oder verändert sie jedenfalls so, daß sie völlig ihre Affinität zum Farbstoff verlieren. Während normale Toxoplasmen im Testmilieu etwas aufquellen und daher rund erscheinen, sehen die Parasiten im Immunserum schmal und lanzettförmig aus.

Das Zytoplasma erscheint als homogene Masse, es fehlt mehr oder minder vollständig die Innenstruktur, die Organellen-Konoid, Toxonemen und später auch der Zellkern - sind aufgelöst worden. Die Zellmembran ist dabei vollständig erhalten, quillt jedoch etwas auf. Die Lyse beginnt am spitzen Pol der Zelle, woraus geschlossen wird, daß die Antikörper dort über die Toxonemata eindringen (22).

Antikörper

Serologische Untersuchungen bei der experimentellen Toxoplasmose und bei menschlichen Laborinfektionen haben ergeben, daß die gebildeten Antikörper im SFT schon wenige Tage nach der Infektion nachweisbar sind. Bei Infektionen von Mäusen fällt der SFT zum ersten Mal nach einer Latenzzeit von 6-7 Tagen positiv aus, bei Kaninchen nach 4-9 Tagen. Nach etwa 11 Tagen wird ein Titer von 1:1000, bei hoher Infektionsdosis von 1:4000 erreicht. Nach 4-5 Wochen ist ein einheitlich hoher Titer von 1:16 000 nachweisbar (70).

Bei der menschlichen Toxoplasmose fällt der SFT etwa 14 Tage nach der Infektion erstmals positiv aus (71). Thiel (156) hatte bei einer Labor-Infektion am 6. Tag noch negative Titer, am 13. Tag jedoch schon ein positives Ergebnis gesehen. Der höchste Wert war am 40. Tag erreicht. Lelong (94) fand unter seinen sporadischen Infektionen, bei denen der Zeitpunkt des Parasitenbefalls nicht sicher bekannt war, die ersten positiven Titer 5-13 Tage nach Beginn der Beschwerden. Diese Ergebnisse wurden von vielen Untersuchern bestätigt. In der weitaus größten Zahl der Erkrankungen sind die Sabin-Feldman-Titer in der 3. Woche positiv.

Nach Überwindung der akuten Phase nimmt die Ak-Produktion ab, die Titerhöhe sinkt langsam und der SFT kann nach mehreren Monaten wieder negativ werden. Oft bleibt er aber auf Werten von 1:256 oder darunter lebenslang bestehen.

In der KBR lassen sich Antikörper erstmals in der 3. bis 4. Woche nachweisen. Auch sie erreicht den Höchstwert nach etwa 6-8 Wochen, fällt dann jedoch rascher ab und ist nach 4-5 Monaten bei komplikationslosem Verlauf wieder negativ.

Der HAT wird nach dem SFT und vor der KBR positiv und fällt nur sehr langsam etwa parallel zum SFT ab. Die Ergebnisse im HAT und im SFT stimmen in 80 bis 90 % überein (68); dabei scheint der HAT empfindlicher zu sein, erreicht jedoch kaum so hohe Werte wie der SFT. Nach Thiermann (155) werden in beiden Testen verschiedene Antikörper nachgewiesen, wobei die Titerhöhe im SFT im gewissen Grade unter dem Einfluß von Medikamenten und Gravidität schwanken soll, während der HA-Titer relativ konstant bleibt.

Verschiebungen im Serumeiweiß waren bei der Toxoplasmose schon lange bekannt. Während der gesteigerten Antikörperproduktion kommt es zu einer Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine, so daß das Gesamt-Eiweiß meist unverändert bleibt (72, 83, 175). Remington (130) zeigte an infizierten Mäusen, daß der Anstieg der Globuline durch einen Anstieg in der γ -Fraktion bedingt ist und im wesentlichen parallel zum Anstieg des SFT verläuft. Bei Infektion mit einem hochvirulentem Toxoplasma Stamm kam es weder zum Anstieg der γ -Globuline noch zu einem positiven Ausfall des SFT.

Mit Hilfe der Elektrophorese und durch Absorptionsversuche wurde nachgewiesen, daß die Antikörper in der γ -Globulin-Fraktion des Serums laufen (88).

Remington gelang es dann auch mit Ultrazentrifuge und Immun-Elektrophorese die Antikörper in 2 Fraktionen aufzutrennen, die 19S-Globuline- oder IgM-Makroglobuline- und die 7S-Globuline oder IgG-Globuline (131, 132).

Grundsätzlich ist davon auszugehen, daß jede Infektion mit *Toxoplasma gondii* zur Ausbildung von Antikörpern führt. Die Antikörper-Synthese ist jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig; so spielen bei Titer-Experimenten der Virulenzgrad des verwendeten *Toxoplasma*-stammes eine Rolle, außerdem die Infektionsart und -dosis, die Tierspecies und eventuell auch die Rasse. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich ähnliche Einflüsse auch bei der Infektion des Menschen auswirken.

Gelegentlich kann die Antikörper-Produktion so gering sein, daß die serologischen Methoden nicht empfindlich genug für einen Nachweis sind. Dies wird etwa dann der Fall sein, wenn der Wirtsorganismus bei einer lange bestehenden latenten Infektion eine Immuntoleranz ausbildet. So konnten schon Zysten von serologisch negativen Individuen isoliert werden. Auf eine weitere Möglichkeit für negativen Titer-Ausfall weisen Siim (138) und Huldt (64) hin: Unter Cortison-Behandlung blieben die serologischen Tests negativ.

Der Nachweis von Antikörpern ist jedoch nicht dem Erregernachweis gleichzusetzen. So sind im Neugeborenen einer latent infizierten Mutter Ak-Titer von annähernd der gleichen Höhe nachweisbar wie bei der Mutter. Sind sie durch diaplazentare Übertragung bedingt, so sinken sie in den ersten 6 Monaten nach der Geburt ab. Steigt der Ak-Titer jedoch an, muß mit dem Vorhandensein von Parasiten gerechnet werden.

Spezifität

Die Häufigkeit der positiven Titer im Vergleich zu der relativ geringen Anzahl von manifesten Erkrankungen an Toxoplasmose ließ immer wieder Zweifel an der Spezifität des SF-Testes aufkommen.

Er wurde z.B. als Gruppentest auf Protozoonosen angesehen. Als man bemerkenswerte morphologische Ähnlichkeiten zwischen Toxoplasmen, Sarcosporidien und Trypanosomen entdeckte, hielt man Antigengemeinsamkeiten zwischen den drei Protozoen-Gattungen für wahrscheinlich (173). Westphal (172) sowie Awad (10) glaubten unspezifisch positive Reaktionen bei Infektionen mit Trypanosomen, Mühlpfordt (108), Awad und Lainson (11), Kunert (89), Schellner (138) und Westphal (171) bei *Sarcocystis tenella* klinisch oder tierexperimentell nachweisen zu können. Michalzik (102) und Awad (10) fanden unspezifisch positive Titer bei Infektionen mit *Trichomonas vaginalis*.

Andere Autoren haben auf antigene Beziehungen zwischen Toxoplasmose und Tuberkulose (Hein (58), de Toni (157), Wildführ (174)) oder auf unspezifisch positive Titer bei Typhus und Paratyphus hingewiesen (Möller (106), Scholta (140)). Auch bei Leptospirosen (Otten (110), Piekarski (112), infektiöser Mononucleose (Langer (91) sollen Mitreaktionen vorkommen. Ferner wurden bei der multiplen Sklerose häufiger positive Titer gefunden, wobei man annahm, daß beim Markscheidenzerfall Substanzen entstehen, die wie zellfreie toxoplasmaähnliche Antigene wirken und die Bildung von unspezifischen Antikörpern auslösen (107, 167).

Alle diese Einwände gegen die Spezifität des SFT stützten sich jedoch auf unzureichende experimentelle oder serologische Untersuchungen oder waren auf falsche Interpretationen der Ergebnisse zurückzuführen. Sie könnten bei späteren Untersuchungen nicht bestätigt, teilweise jedoch widerlegt werden.

So fanden Cathie und Cecil in 116 menschlichen Seren und 10 Schafseren keinen Einfluß von *Sarcocystis tenella* auf

den SFT. In eigenen Untersuchungen kamen Lelong und Desmonts zu demselben Ergebnis. Auch bei Infektionen mit *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis* und *Plasmodium malariae* wurde der Verdacht auf unspezifische Mitreaktion widerlegt (Dolezal (34), Beverley (18), Saathoff (136), Wildführ (174), Cathie (27), Thiel (156), Thiermann (155)). Bei ihren Versuchen mit *Trichomonaden* konnten Borgen (21), Cathie (27), Mas Bakal (99), Piekarski et al. (114) keine Kreuzreaktionen oder Beeinflussung der Titerhöhe durch *Trichomonas vaginalis* nachweisen. Jacobs (66) fand bei *Trypan. cruzi* und *Sarcosporidien* keine unspezifischen Mitreaktionen.

Kabelitz (73) sah bei 68 Patienten mit eitriger Angina, Pneumonie, Grippe, rheumatischen Erkrankungen, Endocarditis, Virus-Hepatitis oder unspezifischen fieberhaften Darmerkrankungen niemals auffällige Titer-Schwankungen oder unspezifisch positive Reaktionen. Bei 14 Patienten mit infektiöser Mononukleose verliefen alle serologischen Untersuchungen auf Toxoplasmose negativ. Er konnte auch keine Einflüsse von Gravidität, Dysproteinämie oder Bluttransfusionen auf die Titerhöhe feststellen. Andere Untersucher (Bamatter (13), Keller und Vivell (80), Cathie und Cecil (28), Piekarski (113), Lelong (93)) fanden ebenfalls bei banalen Infekten keinen Einfluß auf die Titerhöhe. Piekarski et al. bewiesen an 861 Seren, daß Toxoplasmose und Listeriose-Antikörper nicht miteinander interferieren (115).

Käss (77, 78) testete Seren mit hochpositivem WaR, mit hochpositiver Reaktion gegen O-Streptolysin, α -Staphylokokken-Hämolysin, Antiseren gegen *E. coli*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Leuconostoc* und *Erysipelothrix* und fand durchweg einen negativen Ausfall des SFT.

Mas Bakal (99) stellte wie Moscovici (104), Piekarski (115), Thiel (156) keine Kreuzreaktionen mit Sarcosporidien fest. Ebenso konnte er bei Infektionen mit *Trich. vaginalis*, *Tryp. cruzei*, *S. typhi*, *S. paratyphi*, *Vibrio cholerae*, *Häm. pertussis*, Diphtherietoxoid, BCG-Vaccine, *Shig. sonnei*, Vacciniavirus und Poliovirus keine Änderung im SF-Titer sehen.

Remington und Merker (128) untersuchten den SFT an 197 Seren mit positiver Paul-Bunnellscher Reaktion sowie an 128 Paul-Bunnell-negativen Seren. Sie sahen keinen signifikanten Unterschied in der Zahl der positiven SF-Titer; in Absorptionsversuchen konnten sie keine Antigengemeinschaft feststellen.

Hochstein-Mintzel et al. (62) fanden bei 500 Rinder- und Menschenserum keine Beeinflussung zwischen Toxoplasmose- und Brucellose-Titern.

Bei Versuchen mit *Besnoitia jellisoni*, einem tierischen Parasiten, beobachteten Lunde und Jacobs (97) keine Kreuzreaktionen, obwohl zwischen beiden antigenetisch große Ähnlichkeit besteht.

Auf Grund dieser zahlreichen, gut fundierten Untersuchungen herrscht heute allgemein die Ansicht, daß der SFT spezifisch ist und nur Antikörper nachweist, die als Folge einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* aufgetreten sind.

3. Zusammentreffen von Toxoplasmose und maligne Erkrankungen

In den letzten Jahren ist immer wieder über das Zusammentreffen von Toxoplasmose und Malignomen, besonders Hämoblastosen und lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet

worden. Dabei wurde in einigen Fällen die Toxoplasmose zuerst diagnostiziert, häufig jedoch erst nach der Erkennung der malignen Erkrankung oder bei der Autopsie.

In einem Teil der Fälle wurden Parasiten nachgewiesen, in anderen bestanden nur erhöhte Titer in den serologischen Reaktionen.

Siim (143) beobachtete bei einer Toxoplasmose-Patientin eine maligne Lymphadenopathie. Bei einem 3jährigen Mädchen entwickelte sich anschließend an eine Toxoplasmose ein Lymphosarkom. Er hält es für denkbar, daß toxoplasmotisch entzündete Lymphknoten eher entarten, oder daß maligne veränderte LK empfänglicher sind für eine Infektion mit Toxoplasmen.

Bachmann et al. (12) berichten über den Übergang einer polysymptomatischen hochfebrilen Toxoplasmose mit Manifestation an ZNS, Augen und LK in eine Lymphogranulomatose. Die Diagnose wurde aus dem histologischen Befund (subakute Lymphadenitis Piringer-Kuchinka) und aus der Serologie gestellt, die bei konstantem SFT von 1:4000 in der KBR einen Anstieg auf 1:20 erbrachte. In Tierversuchen konnten keine Toxoplasmen nachgewiesen werden. Nach Remission der LK-Schwellungen und Absinken der Titer traten erneut Lymphome auf. Bei einer 2. Biopsie wurde dann die Diagnose Lymphogranulomatose gestellt.

Unter ihrem Patientengut fielen Keel et al. (79) 3 Fälle eines Zusammentreffens mit M. Hodgkin und Lymphosarkom auf; dabei wurde die Diagnose auf Grund von Titeranstiegen in den serologischen Reaktionen gestellt. Parasiten wurden nicht isoliert. Sie untersuchten daraufhin 42 Patienten mit malignen Lymphomen und fanden nur 12 Patienten mit negativer Reaktion im SFT, 16 mit positiven mit-

telhohen und 4 mit sehr hohen positiven Titern und typischen Verlaufskurven. Sie sahen einen höheren Prozentsatz an mittelhohen und hohen Titern als in der Normalbevölkerung und erwägen die Möglichkeit, daß Toxoplasmen vorgeschädigte LK besonders leicht befallen. Ihre Patienten zeigten großenteils im Toxoplasmin-Hauttest die schon von der negativen Tuberculinprobe her bekannte negative Hautanergie.

Wegmann (156) beschreibt einen Fall mit Status febrilis und meningoencephalitischen Symptomen mit einem Titeranstieg von 1:16 auf 1:256 000 im SFT bei negativer KBR. Im Liquor-Standsediment konnten keine Toxoplasmen nachgewiesen werden. Zwei Monate später wurde ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, die Diagnose wurde bei der Sektion bestätigt. Trotz aller Sorgfalt konnten jedoch keine Toxoplasmen gefunden werden. Der Autor erwägt, ob möglicherweise Stoffwechselprodukte des Karzinoms zu einem unspezifischen Titeranstieg geführt haben könnten oder ob es zu einer massiven unspezifischen Reaktivierung einer früheren Antikörperbildung gekommen ist.

Vieltzke und Gelderman (160) berichten über 4 Patienten mit Malignomen und schwerer Toxoplasmose, die vor allem eine Prädilektion für das ZNS zeigte und zu Bewußtseins-trübung, Koma und Krämpfen führte. In 3 Fällen konnten Toxoplasmen im Gehirn nachgewiesen werden, davon zweimal eine schwere nekrotisierende Encephalitis mit proliferativen und enzystierten Toxoplasmen. In einem Fall waren die Tierversuche mehrfach negativ, die Diagnose wurde auf Grund des Titeranstiegs auf 1:4000 und des Auftretens von Fieber und Exanthem gestellt. Die Autoren sehen in der allgemeinen Resistenzminderung der Tumor-Patienten die Ursache für die Häufigkeit und die Schwere der Toxoplasmose, sowohl bei der Reaktivierung einer bisher latenten,

früher erworbenen, als auch bei einer nach Ausbruch des Tumors erfolgten Infektion. Zur Resistenzminderung könnte zusätzlich bei ihren Patienten durchgeführte ^{die} immunsuppressive Therapie beigetragen haben.

Hooft et al. (63) untersuchten bei 35 Kindern mit Leukämie den SFT vor Beginn der Therapie, etwa 3 Wochen nach Beginn der Beschwerden. Sie fanden dabei positive Titer in 45,7 % gegenüber 24 % bei einer Vergleichsgruppe von Kindern gleicher Alterszusammensetzung. Die positiven Titer waren außerdem höher als die positiven Reaktionen in der Vergleichsgruppe. Von 14 Titern, deren Verlauf verfolgt werden konnte, blieben 5 konstant, während 4 anstiegen. Ein Nachweis von Toxoplasmen erfolgte weder histologisch noch im Tierversuch. Die Autoren konnten keine Veränderung des Antikörperspiegels durch das Auftreten von Leukämierезидивen feststellen. Bis auf 2 zweifelhafte Fälle waren konnatale Infektionen sicher auszuschließen; eine Übertragung durch Transfusionen, die einige Kinder erhalten hatten, halten die Autoren für unwahrscheinlich. Die hohe Prozentzahl positiver Titer erklären auch sie durch die geschwächte immunologische Abwehr, die eine Neuinfektion begünstigt oder eine latente Parasitose aktiviert.

Chauvergne (29) beschreibt den Fall einer 26jährigen Patientin, bei der aus dem LK-Punktat die Diagnose Morbus Hodgkin gestellt wurde. Gleichzeitig fand man einen SF Titer von 1:8000, der über 5 Monate trotz Corticoid-Therapie konstant bestehen blieb. Nach 3 spezifischen Kuren fiel der SFT auf 1:2000 ab, die Patientin war relativ beschwerdefrei.

Grandjean (51) sah das gleichzeitige Vorkommen einer aktiven erworbenen Toxoplasmose und eines Peritheliosarkoms bei einer 36-jährigen Frau.

Finckh (41) wies bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Retikulosarkom Toxoplasmen im Knochenmark nach.

Bei einem Patienten von Vermeil (158) wurde gleichzeitig eine Leukämie und eine Toxoplasmose festgestellt.

In einem von Cheever et al. (30) berichteten Fall wurde histologisch ein M. Hodgkin diagnostiziert, eine Toxoplasmose wurde durch negative serologische Befunde ausgeschlossen. Durch Zytostatika wurde eine Remission erzielt, doch starb der Patient einige Wochen später mit den Symptomen einer Encephalitis. Bei der Sektion wurde die Diagnose M. Hodgkin bestätigt, außerdem fand man eine nekrotisierende Encephalitis toxoplasmotica und eine Herpespneumonie. Auch Cheever und seine Mitarbeiter meinen, daß die Infektionsanfälligkeit sowohl durch die Grundkrankheit als auch durch die Therapie mit Cortison und Zytostatika gesteigert und so die Infektion ermöglicht wurde.

Bei einem Fall von akuter Myeloblasten-Leukämie, den Bernard et al. (16) mitteilen, führte eine generalisierte Toxoplasmose den Tod herbei. Toxoplasmen und Zysten wurden in fast allen Organen festgestellt.

Casazza et al. (25) fanden unter 51 Patienten mit M. Hodgkin, die sie während des Krankheitsverlaufes untersuchten, einmal eine subakute nekrotisierende Encephalitis toxopl., die jedoch erst bei der Autopsie diagnostiziert wurde.

Cohen (31) beschreibt das Auftreten einer Encephalitis bei einer lymphoproliferativen Erkrankung, die mit Prednison behandelt wurde. Ein SFT, der am Todestag

abgenommen wurde, fiel bei 1:1000 positiv aus. Bei der Sektion sah man eine frische Encephalitis toxopl. mit freien proliferativen Toxoplasmen sowie Verkalkungen älteren Datums.

Hemsath u. Pinkerton (60) erwähnen einen Fall von myeloider Metaplasie des Knochenmarks, in welchem bei der Sektion eine generalisierte Toxoplasmose und eine Cytomegalie festgestellt wurde. Serologische Untersuchungen wurden dabei nicht durchgeführt. Auch diese Autoren deuten ihre Befunde als Reaktivierung einer latent vorhandenen Infektion durch die auf Grund der Systemerkrankung und der teilweise durchgeführten antineoplastischen Therapie herabgesetzte Widerstandskraft.

Huldt (64) und Stacher (146) erwähnen jeweils einen Fall, in dem eine Toxoplasmose im Zusammenhang mit einer lymphatischen Leukämie auftrat.

Auch Theologides et al. (154) führen das Auftreten einer letalen nekrotisierenden Toxoplasmose-Encephalitis bei einem Patienten mit kontrolliertem Myelom auf immunologische Abwehrschwäche zurück.

Zu einem ähnlichen Schluß kommen auch Goodman u. Mile (48), die bei einem Patienten mit M. Hodgkin in der Sektion eine Toxoplasmose der Lunge, eine herpetische Oesophagitis, eine Cytomegalie und eine Sarkocystis-Infektion des Myocards feststellten. Die Grundkrankheit und die Therapie veränderten die Immunitätslage im Sinne einer verzögerten Reaktion. Die Abwehrschwäche wird eindringlich demonstriert durch die gleichzeitige Infektion mit 4 relativ seltenen Erregern.

Auf unzureichende Abwehrmechanismen führen auch Abell und Holland (1) ihren Fall von Lymphoblasten-Leukämie bei einem 40 Monate alten Kind zurück, bei dem sie im Sternalpunktat intra- und extrazellulär gelegene Toxoplasmen sowie steigende Titer im Fluoreszenztest nachwiesen. Autopsisch fand man Zysten in Gehirn, Myocard und Lymphknoten.

Bei der Sektion einer Lymphoblasten-Leukämie fanden Wertlake u. Winter (170) Toxoplasmen und Zysten in Herz, Gehirn und Nieren. Auch sie nehmen eine Reaktivierung einer asymptomatischen Infektion an.

Ebenso erklärt auch O'Reilly (124) die Retikulosarkomatose eines 10jährigen Kindes, bei dem nach 2jähriger Therapie mit Bestrahlung, Zytostatika und Prednison eine generalisierte Toxoplasmose gefunden wurde.

Kabelitz (74) beobachtete eine Patientin mit chronisch-lymphatischer Leukämie, bei der es 12 Monate vor dem Tod in den serologischen Toxoplasma-Reaktionen zu einem Anstieg auf höchste Werte kam, die bis zuletzt bestehen blieben. Seine Vermutung einer Reaktivierung könnte nicht belegt werden, da keine Obduktion erfolgte.

Schumann (141) berichtet ohne nähere Zahlenangabe über erstaunlich häufige positive Titer im SFT bei Patienten mit Hirntumoren, vor allem bei Astrocytomen und Gliomen des Kleinhirns. Diese Beobachtung fand er durch Befunde an Vögeln mit Hirntumoren bestätigt, die ebenfalls viel häufiger positive Reaktionen zeigten, als gesunde Tiere. Er sieht keinen Anhalt dafür, daß der SFT neben den Toxoplasmose-Antikörpern auch Tumorentikörper aufdeckt, sondern hält es für wahrscheinlicher, daß das Tumorgewebe einen locus minoris resistentiae für die An-

siedlung der Parasiten darstellt.

Barlotta et al. (14) gehen an Hand von 10 eigenen Fällen auf die Schwierigkeiten der Abgrenzung zwischen Toxoplasmose und malignen Lymphomen ein. 3 ihrer Patienten mit M. Hodgkin erkrankten an einer Toxoplasmose-Encephalitis, wobei zweimal die Diagnose erst in der Sektion gestellt werden konnte. Bei 3 anderen Patienten erfolgte die Diagnose einer zusätzlich vorhandenen Toxoplasmose auf Grund der erhöhten serologischen Titer (SFT von 1:4000, 1:1000, HAT 1:8000). Parasiten wurden bei der Autopsie nicht gefunden, ein Tierversuch verlief negativ. Die Autoren weisen auf die Wichtigkeit der Differentialdiagnose zwischen malignem Lymphom und Toxoplasmose hin, da die Toxoplasmose heilbar ist, bei falscher Therapie jedoch fatale Folgen haben kann. Den Grund für den letalen Ausgang in ihren 7 Fällen sehen sie in der nicht erkannten und durch die antineoplastische Therapie reaktivierten latenten Toxoplasma-Infektion.

Müllenbrock (109) fand unter den Patienten der Hämoblastose-Ambulanz der Universitätsklinik Westend 32 Fälle, in denen mindestens ein SFT durchgeführt wurde. Maeder ermittelte bei der Durchsicht der Verstorbenen-Kartei der Klinik weitere 54 Fälle, in denen ein SFT vorlag. Von diesen 86 Patienten wiesen 33 einen positiven Titer von mindestens 1:256 und 18 von mindestens 1:1000 auf. In 3 Fällen, die Müllenbrock in seiner Dissertation beschreibt - ein metastasierendes Spindelzell-sarkom, ein M. Hodgkin und ein Hodgkin-Sarkom - wurden während des Verlaufes sehr hohe Titer von 1:16000 bis 1:1 Mill. mit positiver KBR festgestellt. Bei den 2 durchgeführten Obduktionen ergab sich kein Anhalt für eine Toxoplasmose.

Krug (85) fand unter 20 Patienten mit Lymphogranulomatose 16 mit positiven Reaktionen im SFT. Von 9 Patienten mit M. Hodgkin, die Kabelitz (74) untersuchte, waren 6 im SFT positiv; die Titer wurden nicht durch den Verlauf der Grundkrankheit beeinflusst.

Vogel und Lunde (162) untersuchten den Toxoplasmose-HA-Titer bei 240 Patienten des National-Cancer-Instituts. Dabei fanden sie positive Titer bei 53 % der chronisch-lymphatischen Leukämien, bei 45 % der chronisch-myeloischen Leukämien, bei 22 % der akuten Leukämien, bei 23 % der Lymphogranulomatosen und bei 36 % der anderen malignen Lymphome. Insgesamt sahen sie bei 29 % ihrer Patienten positive serologische Reaktionen. Nur in einem Fall wurden Toxoplasmen isoliert. Der Spiegel der Serum-gamma-Globuline oder eine anti-neoplastische Therapie hatten offensichtlich keinen Einfluß auf die Prozentzahl. Auffällig waren die hohen Titer bei den Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie: 20 % hatten HA-Titer von 1:13000 oder darüber; gleich hohe Werte zeigten jedoch nur 1,5 % der Patienten mit anderen Hämoblastosen. Die Autoren halten in diesen Fällen eine größere Verbreitung der aktiven Toxoplasmose für möglich oder aber eine Abnormalität der Serumproteine, die dann unspezifisch zu den stark positiven Reaktionen führte.

Lunde, Melton und Jacobs ermittelten bei 40 Patienten mit Retikulumzellsarkom noch höhere Durchseuchungszahlen: Bei 34 (85 %) fanden sie positive HA-Titer von 1:8 oder darüber.

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Lunde et al. wiesen 10 Patienten mit malignen Erkrankungen des RES ohne klinische Anzeichen einer Toxoplasmose SF-Titer zwischen 1:512 und 1:32 000 auf (98).

Die in der Literatur mitgeteilten Fälle von positiven Titern im SFT bei negativem histologischen Befund sowie die von verschiedenen Autoren gefundenen relativ hohen Durchseuchungsquoten ließen den Verdacht aufkommen, daß es bei Hämoblastosen und malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems möglicherweise, entgegen der geltenden Lehrmeinung, zu einem unspezifischen Anstieg der im SFT nachgewiesenen Antikörper kommen könnte.

Um die Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem SFT und Hämoblastosen zu klären, wurden die folgenden tierexperimentellen Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle II

Häufigkeit des Zusammentreffens von malignen Erkrankungen und Toxoplasmose oder positiven Toxoplasma-Titern:

	<u>Fälle in der Literatur</u>
M. Hodgkin	54
akute Leukämie	31
chron-myelo. Leukämie	29
Reticulum-zellsarkom	10
malignes Lymphom	10
chron-lymph. Leukämie	9
Lymphosarkom	7
Lymphoblasten-Leukämie	5
Myeloblasten-Leukämie	3
M. Waldenström	3
Ovarial-Ca	1
Melanom	1
multipl. Myelom	1
Peritheliosarkom	1
myeloide Metaplasie	1

4. Tierexperimente

4.1. Mäuse-Leukämien:

Die Virusleukämien der Maus zeigen im klinischen Bild und Verlauf, in den pathologisch-anatomischen und den haematologischen Veränderungen keine prinzipiellen Unterschiede zu menschlichen Leukämien und eignen sich daher, mit gewissen Einschränkungen, als Modellversuche.

Sie sind durch Viren verursacht, die, soweit bisher bekannt ist, zu den RNS-Viren mittlerer Größe gehören und die morphologisch den Myxoviren ähneln: RNS-Viren mit Envelope, Hülle aus Protein und doppelt konturierter Lipoproteidmembran (19).

Sie verursachen lymphatische, myeloische, retikuläre oder Erythroblasten-Leukämien, wobei die Tierart bei der Entwicklung des haematologischen Types eine Rolle spielen kann. In den folgenden Versuchen wurde die Rauscher-Leukämie (VRL), eine Erythroblastenleukämie, die Friendvirus-Leukämie (FVL) - die zu den retikulären Leukämien gerechnet wird - und die überwiegend myeloische Graffi-Leukämie (Gr-L) verwendet.

4.1.1. Rauscher-Leukämie:

Makroskopisch steht bei der VRL eine erhebliche Splenomegalie im Vordergrund, wobei die Milz das 20-fache des Normalgewichtes erreichen kann (bis 3 g). Häufig ist auch die Leber vergrößert, während die LK und die anderen Organe makroskopisch unauffällig sind (20, 52). Histologisch sind die lymphatischen Follikel bis auf Reste verschwunden, die Milz besteht vorwiegend aus roter Pulpa, die von Blutseen durchsetzt sein kann und Herde aller erythropoetischen Vorstufen sowie Nester atypischer Zellen enthält. Diese Zellen haben einen großen hellen Kern mit dunklen Nukleolen und tief basophilem Zytoplasma. Sie werden

als noch weitgehend undifferenzierte pathologische Vorstufen der Erythrozyten aufgefaßt und als "Proerythroblasten", "Blasten" oder als "undifferenzierte Retikulumzellen" bezeichnet. Herde dieser Zellen treten auch in Leber und Knochenmark auf; im Knochenmark sind - wie in der Milz - um den 25. Tag herum auch die Megakaryozyten vermehrt (142).

Im peripheren Blut steigt die Zahl der kernhaltigen Zellen erheblich, vor allem treten Erythroblasten auf. In hohem Prozentsatz findet man atypische Zellen, die großen Lymphozyten ähneln können: Die Zellen sind rund bis oval, die Kerne häufig eingedellt und von grobgranulärer Innenstruktur. Beim Ausstreichen zerplatzen sie leicht oder werden von den Erythrozyten eingedellt. Vielfach werden sie als "smudge cells" bezeichnet. Sie werden als unreife atypische Erythroblasten aufgefaßt. Oftmals sind auch die Granulozyten und ihre Vorstufen vermehrt. Die Zahl der Lymphozyten ist normal.

Die Tiere sterben im Durchschnitt um den 30. Tag herum. Bei niedriger Infektionsdosis kommt es in den Überlebenden Mäusen nach etwa 60 Tagen zu einer vollständigen Infiltration des Knochenmarks mit Blasten und Ausschwemmung ins periphere Blut. Bei diesen Zellen handelt es sich vor allem um Myeloblasten, zu einem geringen Prozentsatz auch um Erythroblasten. Rauscher (123) sah ursprünglich in dieser Phase Lymphoblasten, die jedoch von späteren Forschern nicht mehr beschrieben wurden.

4.1.2. Friend-Leukämie:

Die Friendvirus-Leukämie (FVL) weist morphologisch große Ähnlichkeit mit der Rauscher-Leukämie auf; sie gehören beide demselben Antigen-System an (FMR-

System).

Auch hier kommt es makroskopisch zu einer erheblichen Vergrößerung der Milz, die um den 7. Tag herum palpabel wird. Das Parenchym wird weitgehend verdrängt durch eine unbeschränkte Poliferation von atypischen Retikulumzellen und Erythroblasten. Die Retikulumzellen erscheinen groß und uniform mit hellem großem polygonalem Kern und blaßblauem Zytoplasma. Viele entwickeln sich zu Erythroblasten. Häufig kommt es zu Nekrosen dieser Retikulumzellherde und die Tiere sterben um den 30. Tag herum - wie auch bei der VRL - an einer Milzruptur (45, 142).

Auch in der Leber, besonders intrasinusoidal, finden sich Nester von Retikulumzellen und Erythrozytenvorstufen.

Im peripheren Blut zeigt sich eine Vermehrung von Normoblasten und eine Vermehrung von retikulären Zellen, die großen Lymphozyten, Monozyten oder auch Erythroblasten ähneln können. Charakteristische Friendzellen, die meist größer als Monozyten sind und ein dunkles, blaues Zytoplasma ohne granuläre Struktur besitzen, treten in einem unterschiedlichen Prozentsatz (10-20%) auf. Nach neueren Untersuchungen sollen diese Friendzellen primitive Proerythroblasten und Stammzellen der erythropoetischen Reihe sein; die Einordnung der FVL unter die retikulären Leukämien ist daher noch nicht als endgültig anzusehen (19).

Wird diese erste Phase überlebt, so bildet sich nach etwa 60 bis 80 Tagen eine lymphatische Phase aus mit Lymphomen im Thymus und massiver Ausschwemmung lymphatischer Zellen ins periphere Blut.

4.1.3. Graffi-Leukämie:

Die Graffi-Leukämie unterscheidet sich in mancher Hinsicht von den beiden zuvor beschriebenen Leukämien.

1. Es können nur neugeborene Mäuse bis höchstens zum 10. Tag infiziert werden; ältere Tiere erkranken praktisch nicht mehr.

2. Die makroskopischen Veränderungen treten erst nach einer Latenz von mehreren Wochen auf.
3. Die Tiere sterben meist erst nach 4-5 Monaten.
4. Die Graffi-Leukämie gehört zu einem anderen Antigen-System.

Makroskopisch ist die Graffi-Leukämie charakterisiert durch eine starke Vergrößerung der lymphatischen Organe, besonders der Hals-Lk und der Lk im Bereich des Mesenteriums. Hals-Lk, paratracheale Lk und Thymus sind oft zu einem grau-weißlichen mediastinalen Tumor verwachsen. Sehr häufig treten Chloroleukämien auf, bei denen die vergrößerten lymphatischen Organe blaßgrün gefärbt sind. Regelmäßig findet man eine Hepatosplenomegalie, wobei jedoch die Splenomegalie selten die Ausmaße wie bei der VRL oder FVL erreicht (50).

Histologisch besteht eine massive leukotische Infiltration der makroskopisch befallenen Organe, wobei alle Reifungsstufen der myeloischen Reihe vorkommen, vor allem Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten (46, 49). Die Milz ist diffus leukotisch infiltriert bis auf einzelne erhaltene periphere, halbmondförmige Follikelreste; in der Leber finden sich die leukotischen Infiltrate in den intermediären Sinusoiden und tumorförmig periportal konzentriert; die Lk zeigen dichte leukotische Infiltrationen im Mark, die lymphatischen Rindenfollikel sind nur herdförmig erhalten, oft kommt es zum Kapseldurchbruch. Leukotisch infiltriert sind auch das Knochenmark und andere Organe. Im Blutbild sind die weißen Blutzellen vermehrt; es treten reichlich unreife oder reife Formen der myeloischen Reihe auf.

4.2. Methodik des Sabin-Feldman-Testes:

Den zu untersuchenden Tieren wurde etwa 1,5 ml Blut ent-

nommen, das in einem mit Aluminiumfolie verschlossenen Reagenzgläschen mehrere Stunden bei Zimmer-Temperatur stehen blieb. In dieser Zeit retrahiert sich der Blut-Kuchen und man erhält so mehr Serum, als wenn man das Blut sofort zentrifugieren würde.

Dann wurde das Blut 10 Min. bei 5000 U/min zentrifugiert, das überstehende Serum abpipettiert und im Wasserbad bei 56°C 1/2 Stunde inaktiviert. Anschließend wurde das Serum im verschlossenen Reagenzglas bis zur Durchführung des SFT am nächsten Tag bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Der Sabin-Feldman-Test wurde im Institut für Veterinär-Parasitologie der Freien Universität nach der dort üblichen Methodik durchgeführt.

In die ersten 2 Röhrchen einer Verdünnungsreihe werden je 0,05 ml Serum pipettiert, dazu in das 2. und alle folgenden je 0,15 ml gepufferte NaCl-Lösung. Aus dem 2. wird nach gutem Mischen 0,1 ml verworfen und 0,05 ml der Mischung in das folgende Röhrchen überpipettiert. Aus dem letzten werden 0,15 ml verworfen. Man erhält so eine Verdünnungsreihe von 1:4, 1:16, 1:64 usw. Den Röhrchen werden jetzt 0,15 ml Toxoplasma-Suspension und 0,1 ml Aktivator zugesetzt. Dieses Gemisch wird 60 Min. lang in einem Wasserbad von 37°C bebrütet. Anschließend wird 0,1 ml basische Methylenblau-Lösung vom pH 11 hinzugefügt.

Zur Gewinnung des Toxoplasmaexsudates wurde 72 Stunden vor Versuchsbeginn eine ca. 20 g schwere weiße Maus aus toxoplasmaosefreiem Stamm mit einer 10%igen Aufschwemmung von infiziertem Mäusehirn beimpft, worin etwa 2,5 Mill Toxoplasmen des hochvirulenten Bk-Stammes enthalten sind. Ungefähr 1 Stunde vor Titeransatz wird das Exsudat der Peritonealhöhle entnommen und vierfach mit phys. Kochsalzlösung verdünnt, die mit 10 % einer 1%igen Heparinlösung versetzt ist, um die Fibrinogenkoagulation zu vermindern. Das so gewonnene Exsudat enthält etwa 6 Mill. Toxoplasmen pro ml. Der 2. oder 3. Tag hat sich für die Entnahme als sehr günstig erwiesen, da dann schon viele Parasiten vorhanden, an-

dererseits die Antikörper der Maus noch nicht ausgebildet sind (43).

Zu jedem Versuch werden noch 2 positive Seren mit bekannten Titern und eine negative Kontrolle mit angesetzt, um die Brauchbarkeit des Exsudates und des Aktivatorserums zu kontrollieren.

Um eine größere Konzentration der Toxoplasmen auf dem Objektträger zu erzielen, werden die Röhrchen 5 Minuten bei 1500 U/min zentrifugiert, der Überstand abgegossen und vom Bodensatz 1 Tropfen auf den Objektträger pipettiert. Das Präparat wird mit dem Ölimmersionsobjektiv betrachtet und ausgezählt. Sind mehr als die Hälfte der Toxoplasmen bei einwandfreien Kontrollversuchen ungefärbt, so ist das Serum als positiv anzusehen und die nächste Verdünnungsstufe auszuzählen. Negativ ist die Verdünnungsstufe, in der mehr als die Hälfte der Toxoplasmen blau gefärbt sind. Der Titer des Serums ist angegeben durch die letzte positive Verdünnungsstufe.

4.3. Eigene Tierexperimente

4.3.1. Methode der Blutentnahme:

Bei der ersten Versuchsreihe mit 40 Tieren der Rauscher-Leukämie wurde das Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen.

Dazu wird die Maus mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand straff am Nackenfell gehalten, so daß die Kopfvenen leicht gestaut werden und der Bulbus etwas hervortritt. Eine zu einer feinen Spitze ausgezogene Glaspipette, die innen mit Heparin benetzt ist, wird im medialen Augenwinkel zwischen Bulbus und Orbita unter leichtem Druck durch die Conjunctiva in Richtung auf die Austrittsstelle des N. opticus gebohrt. In ca. 2-3 mm Tiefe wird der Plexus erreicht und das Blut schießt infolge Kapillarwirkung und Stauung in die Pi-

pette ein. Ist genügend Blut in der Pipette, wird sie herausgezogen; die Blutung steht dann sofort. Da eine einmalige Punktion nicht immer genügend Blut erbrachte und so mehrmals punktiert werden mußte, wurde bei den späteren Versuchen eine andere Technik angewendet.

Dabei wurden die Tiere einige Minuten lang der Wärmeeinwirkung mehrerer starker Lampen ausgesetzt, bis sie anfangen zu schwitzen, und die Rötung von Ohren und Schwanz eine Erweiterung der Gefäße anzeigte. Nach Reinigung mit Alkohol wurden dann mit der scharfen Schere 0,5 cm von der Schwanzspitze amputiert und das Blut in ein Hämolyseröhrchen abgetropft. Anschließend wurde die Blutung durch kurze Hitzekoagulation gestillt.

Diese Methode hat gegenüber der zuvor beschriebenen den Vorteil der kürzeren Dauer der Blutentnahme und der größeren Ergiebigkeit. Außerdem bestehen annähernd sterile Verhältnisse, es kommt praktisch nie zu Infektionen, so daß die Blutentnahme öfter wiederholt werden kann.

4.3.2. Versuch I

Material und Methodik:

Verwendet wurden 19-30 g schwere Balb/c-Mäuse aus der Zucht der Haematologischen Abteilung des Klinikums Westend, die zu je 10 Tieren unter Standardfutter und Wasser ad libitum bei kontrollierten Umweltbedingungen gehalten wurden. Das Rauscher-Virus wurde auf Balb/c-Mäusen ebenfalls im Klinikum Westend gehalten.

Die Leukämie wurde folgendermaßen erzeugt:

Milzen (ca. 2 g schwer) von Mäusen mit gesicherter VRL wurden als 10%ige Suspension in physiologischer NaCl-Lösung homogenisiert. Dann wurden grobe Partikel bei 3000 U/min ca. 10 Min. lang abzentrifugiert und der

Überstand durch ein Schottfilter G4 gesaugt. Jedem Versuchstier wurden 0,2 ml dieses zellfreien Materials mit einer Tuberkulinspritze und einer 2liger Kanüle etwas oberhalb der Leistenbeuge intraperitoneal injiziert. Dabei wird das Tier mit dem Kopf schräg nach unten gehalten, so daß sich die Baucheingeweide nach cranial verlagern und nicht verletzt werden können. Ein Teil des virushaltigen Materials wurde in der Tiefkühltruhe bei 70°C eingefroren und für eine weitere Versuchsreihe einige Wochen später verwendet.

Die Blutentnahme erfolgte - wie oben beschrieben - bei der ersten Versuchsreihe aus dem retroorbitalen Venenplexus, bei den folgenden aus dem Schwanz.

Nach Abnahme eines negativen Kontroll-SFT wurden insgesamt 140 Mäuse mit Rauscher-Virus infiziert, 70 weibliche und 70 männliche Tiere. Davon entwickelten 74 eine hämatologisch und histologisch gesicherte Leukämie (46 weibl. und 48 männl.). Etwa 10-15 Tage nach der Injektion war bei den meisten Tieren ein Milztumor palpabel. Sie starben zwischen dem 21. und 30. Tag. Am 33. Tag wurden die nicht erkrankten Tiere sowie die nicht infizierten 20 Kontrolltiere getötet. Alle Tiere wurden seziert; makroskopisch stand eine erhebliche Splenomegalie im Vordergrund, wobei die Milzen einiger Tiere ein Gewicht von 3 g erreichten gegenüber etwa 0,2 g Normalgewicht. In vielen Fällen war auch die Leber vergrößert, jedoch nur geringfügig.

Die Differentialblutbilder wurden gleichzeitig mit dem SFT abgenommen; sie wurden nach Giemsa gefärbt, die histologischen Schnitte mit Hämato xylin-Eosin.

Der Sabin-Feldman-Test wurde nach der Infektion bei 80 Tieren 2 x durchgeführt. Der erste SFT am 9. oder 10. tag, der 2. zwischen dem 21. und 30. Tag p.i., kurz vor

dem Tod der Tiere.

Häufigere Blutentnahmen sind praktisch nicht möglich, da die Maus nur ein Blutvolumen von ca. 2,5 ccm (1/15 des Körpergewichtes) besitzt und häufigere Verluste einer größeren Blutmenge, wie sie für den SFT benötigt wird, nicht überleben würde.

14 Tiere starben, bevor die 2. Blutentnahme p.i. durchgeführt werden konnte.

Bei den 46 Tieren, bei denen keine Leukämie auftrat, wurden ebenfalls 3 SFT durchgeführt.

Insgesamt wurden außer den Kontrolltesten 266 SFT ausgezählt, davon 174 bei erkrankten, 92 bei infizierten, aber nicht erkrankten Mäusen. Alle waren bei einem Ansatz von 1:4 negativ, ebenso wie die SFT der 20 Kontrolltiere. Einige zweifelhafte Ergebnisse wurden mit einem anderen Aktivatorserum wiederholt und waren dann eindeutig negativ.

4.3.3. Versuch II

Material und Methodik:

50 weibliche Mäuse vom Stamm Groppe aus toxoplasmosefreier Zucht wurden von der Firma Hoechst zur Verfügung gestellt. Sie waren zwischen 20 und 25 g schwer und hatten je 0,2 ml einer mit physiol. NaCl-Lösung 1:10 verdünnten Milzsuspension intraperitoneal erhalten. Die Leukämie wurde hämatologisch und histologisch gesichert. Die Präparate wurden wieder nach Giemsa und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Blutentnahme erfolgte aus dem Schwanz, wie oben beschrieben.

6 Tage nach der Infektion wurde bei 38 Tieren der erste SFT durchgeführt. 12 Tiere waren bereits gestorben, wovon

6 eine erhebliche Splenomegalie mit fleckförmigen Hämorrhagien aufwiesen. Die übrigen konnten nicht seziiert werden. Bei einem Teil der verbliebenen 38 Mäuse war die Milz bereits am 6. Tag gut palpabel. 7 weitere Tiere starben vorzeitig, so daß am 11. Tag nach der Injektion nur noch bei 29 Tieren der SFT durchgeführt werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt war bei allen Tieren ein Milztumor palpabel. Am 17. Tag p.i. konnte bei 14 Tieren noch ein 3. SFT abgenommen werden; bis zum 20. Tag nach der Infektion waren alle Tiere verstorben:

Insgesamt wurden bei 38 Mäusen mit FVL 81 SFT durchgeführt. Sie waren sämtlich bei einem Ansatz von 1:4 negativ.

4.3.4. Versuch III

Material und Methodik:

Vom Institut für Krebsforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften wurden 10 erwachsene Mäuse vom Stamm Agnes Bluhm mit einer Graffi-Leukämie zur Verfügung gestellt.

Die Tiere wurden getötet, die stark vergrößerten LK und der Thymus entnommen und in Kälte unter Zusatz von physiol. NaCl im Verhältnis 1:10 mit dem Mörser homogenisiert. Diese Aufschwemmung wurde 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert und der Überstand mit der Wasserstrahlpumpe durch ein Schott G4 Filter gesaugt. Von dem Filtrat wurden 65 Mäusen vom Stamm Balb/c 0,15 ml vorsichtig intraperitoneal injiziert. Die Infektion erfolgte zwischen dem 2. und 5. Tag nach der Geburt. Die Tiere wurden normal aufgezogen und abgesetzt und regelmäßig durch Palpation auf Lk-

Schwellung kontrolliert. Die erste Blutentnahme erfolgte im Alter von 10 bis 11 Wochen, danach im Abstand von 14 Tagen, nach der oben beschriebenen Methode aus dem Schwanz. Die histologischen und haematologischen Präparate wurden wie oben gefärbt.

Ergebnis:

Direkt nach der Injektion des virushaltigen Filtrates starben 3 Tiere, 3 weitere wurden von den Muttertieren nicht mehr angenommen und getötet.

Bei 38 Tieren entwickelte sich eine Graffi-Leukämie. Bei einigen Tieren waren Lk-Schwellungen bereits in der 10. Woche palpabel, diese starben 12 Wochen nach der Infektion. 21 Tiere zeigten nach 20 Wochen keine Symptome der Leukämie und wurden getötet. Auch bei der Sektion fanden sich weder Lymphome noch eine Hepatosplenomegalie.

Bei 10 leukämischen Tieren konnten je 4 SFT abgenommen werden, bei 21 je 3 und bei 7 nur 2 Teste.

Insgesamt wurden 117 SFT durchgeführt, die bei einem Titer 1:4 eindeutig negativ waren.

Auch die bei den nicht erkrankten Tieren abgenommenen 105 SFT waren ebenso - wie die Teste bei 10 Kontrolltieren - bei einem Titer 1:4 eindeutig negativ.

5. Diskussion und Schlußfolgerungen

5.1. Tierexperimente

Insgesamt wurden bei den 3 Versuchsreihen an 170 Tieren während des Krankheitsverlaufes 372 SFT durchgeführt, dazu 187 an 67 infizierten, jedoch nicht erkrankten Tieren. Sie waren alle ebenso wie die Reste zu Beginn der Erkrankung bei einem Titer von 1:4 negativ.

Der zweifelhafte Ausfall einiger SFT des 1. Versuches war auf die mangelhafte Qualität des Aktivatorserums zurückzuführen. Bei Wiederholung in einem anderen Aktivator waren auch sie eindeutig negativ.

In den ersten beiden Versuchsreihen wurden Virusleukämien verwendet, die in Verlauf und hämatologischem Bild den akuten menschlichen Leukämien ähneln; dabei steht besonders die FVL der Erythroblastose Di Guglielmo nahe.

Es dürfte wohl zulässig sein, den 2. Versuch mit auszuwerten, obwohl keine Kontrollwerte des SFT vor der Injektion des virushaltigen Materials vorliegen. Die Tiere stammen aus einer sicher toxoplasmosefreien Zucht und es war nicht zu erwarten, daß vor Versuchsbeginn toxoplasmosebedingte positive SF-Titer vorlagen. Bei positivem Ausfall der nach der Infektion abgenommenen Teste hätte diese Möglichkeit natürlich erwogen werden müssen.

Im 3. Versuch wurde eine Virusleukämie verwendet, die in ihrem Verlauf den menschlichen chronischen Leukämien ähnelt. Die Leukoserate von 64 % liegt unter der von der Akademie der Wissenschaften erzielten. Die Ursache ist wahrscheinlich in der etwas geringeren Empfänglichkeit des verwendeten Balb/c-Stammes für die Graffi-Leukämie zu suchen. Hämatologisch traten sowohl unreife, als auch reife Formen der myeloischen Leukämie auf. Auch hier war es nicht möglich, einen Kontrollwert vor der Infektion zu erhalten; die Tiere stammen jedoch aus eigener, sicher toxoplasmosefreier Zucht und das Ergebnis beweist, daß weder eine spezifische noch unspezifische Produktion von im SFT erfaßten Antikörpern erfolgt ist.

Aus den durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen ergibt sich kein Anhalt für einen unspezifischen Ausfall des SFT bei Hämoblastosen.

5.2. Hämoblastosen und nachgewiesene Toxoplasmose

In einem Teil der in der Literatur mitgeteilten Fälle von gleichzeitigem Auftreten von Malignomen und Toxoplasmose konnte die Diagnose der Toxoplasmose durch den Nachweis von freien Toxoplasmen oder Toxoplasmenzysten gesichert werden. Auffällig ist dabei der durchweg sehr schwere Verlauf der Toxoplasmose mit Prädisposition für das ZNS, während normalerweise die Encephalitis toxoplasmotica selten vorkommt. Von allen Autoren wird dies auf die schon lange bekannte Resistenzminderung bei Hämoblastose zurückgeführt.

Etwas vereinfachend kann man die immunologische Abwehrschwäche in 3 unterschiedliche Defektmuster gliedern. Viele Fragen bleiben dabei jedoch ungeklärt, z.B. worauf Unterschiede innerhalb dieser Gruppen zurückzuführen sind. Bei der Lymphogranulomatose ist schon im asymptomatischen Frühstadium die zellgebundene Spätreaktion herabgesetzt, während die Lymphozytenzahl, die Serum-gamma-Globuline und die Antikörperproduktion normal oder kaum vermindert sind (2,3). Bekannt ist der hohe Prozentsatz an negativen Tuberkulin-Testen und die verzögerte Abstoßung von Transplantaten (4). Infekte traten zu diesem Zeitpunkt nicht häufiger auf. Im späteren Stadium verschlechtert sich die zellgebundene Spätreaktion weiter, zusätzlich kommt es zum Abfall der Lymphozyten, zu defekter Lymphozytenfunktion und zum Abfall der Antikörper. Die Abwehrschwäche wird beim M. Hodgkin vor allem als peripherer Defekt gedeutet, der zu einer erhöhten Empfänglichkeit vor allem für mykobakterielle, mykotische und virale Erkrankungen führt. Tuberkulose, Histoplasmose, Cryptococcosis und andere Pilzkrankungen treten signifikant häufiger auf als bei anderen malignen Erkrankungen (3, 103). Es ist bemerkenswert, daß auch die Toxoplasmose bei Lymphogranulomatosen häufiger aufzutreten scheint

als bei anderen Hämoblastosen.

Bei den lymphoproliferativen Erkrankungen ist der immunologische Defekt im Bereich der Antikörper zu suchen, desgleichen bei multiplen Myelom (103). Meist liegt eine Hypogammaglobulinämie vor, die Antikörperproduktion ist stark vermindert, primäre und sekundäre Immunantwort sind herabgesetzt. Gelegentlich fehlen einzelne Y-Fractionen (IgA oder IgM), so daß ein Antikörpermangelsyndrom bestehen kann. Es kann jedoch auch zur Produktion von Paraproteinen kommen. Die Hautreaktion ist normal. Mykotische Infektionen sind selten. Es treten vor allem bakterielle Komplikationen auf. Nach Silver (144) besteht jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe der Y-Globuline, der Antikörperproduktion, dem Auftreten von Paraproteinen einerseits und der Infekthäufigkeit andererseits.

Bei den myeloproliferativen Erkrankungen ist der Spiegel der Y-Globuline selten erniedrigt, oft besteht sogar eine Hypergammaglobulinämie (103). Auch die Hautreaktion ist normal. Der Defekt liegt vor allem in der verminderten Zahl der reifen Granulozyten und ihrer Funktion (144, 37). Die Phagozytosefähigkeit ist stark reduziert. Die bakteriellen Infektionen treten hier meistens in der Phase der induzierten Leukopenie auf. Mykotische Infektionen sind selten, dagegen entsteht häufiger eine bakterielle Sepsis. Final bildet sich bei allen Hämoblastosen ein komplexer immunologischer Defekt aus, der sämtliche Teile des Immunsystems erfaßt. Ohne Unterschiede ist in allen Fällen im letzten Viertel des Krankheitsverlaufes ein erhebliches Ansteigen der Infektionen zu verzeichnen (26).

Die auffallende Häufigkeit der Encephalitis toxoplasmotica bei Hämoblastosen erklärt Theologides mit dem Bestehen der Blut-Liquor-Schranke, die den Eintritt der ohnehin schon

verminderten Antikörper erschwert und somit die Ausbreitung der Erreger im Gehirn erleichtert. (154).

Zu dieser komplexen immunologischen Abwehrschwäche trägt wahrscheinlich die Therapie mit Zytostatika, Kortikoiden und Bestrahlung, die die meisten Patienten erhalten, bei. Nach Hersh (61) kommt es bei den Zytostatika in 50-75 % zu einer völligen Blockade der primären Antikörperantwort, beim restlichen Prozentsatz nur zur Ausbildung niedriger Titer. In Tierversuchen konnten Stahl et al. (145) eine normalerweise subklinische Toxoplasmen-Infektion mit einem avirulenten Toxoplasma Stamm durch Behandlung mit Zytostatika oder Kortison in eine letale nekrotisierende Enzephalitis umwandeln. Durch die verzögerte und verminderte Immunogenese kommt es zu einer längeren Parasitämie, die es vielen Trophozoiten ermöglicht, in das Gehirn einzudringen. Sie sind dann früher und zahlreicher nachweisbar und verursachen größere entzündliche Läsionen. Hultdt (65) stellte gleiche Veränderungen fest, verbunden mit einem nur geringen Anstieg des SFT. Hierzu wird von Reynolds (134) ein klinisches Beispiel berichtet, bei dem Kortikoide, wegen einer Nierentransplantation gegeben, zu einer generalisierten Toxoplasmose mit letalem Ausgang führten. Dabei waren HAT und SFT nur schwach positiv (1:256). Bei den wenigen Fällen dieser Gruppe, bei denen serologische Tests durchgeführt wurden, konnte bis auf einige Ausnahmen eine gute Antikörperproduktion durch hohe SF-Titer nachgewiesen werden. Auf die oft fehlende Korrelation und auf die Infekthäufigkeit wurde jedoch bereits hingewiesen.

Nach anderen klinischen Untersuchungen allerdings scheinen die Zytostatika die Synthese der Antikörper nicht zu beeinträchtigen. Mc. Kelvey u. Carbone (100) fanden bei Leukämien den Spiegel der IgM und IgG-Globuline un-

beeinflusst selbst von massiver antineoplastischer Therapie. Casazza u. Duval (26) sahen keinen Unterschied in der Häufigkeit der Infekte zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. Diese Autoren lehnen einen wesentlichen Einfluß der Chemotherapie auf die Antikörpersynthese bei diesen Erkrankungen ab und sehen die Ursache für die Infekthäufigkeit vor allem in der Grundkrankheit, die den immunologischen Defekt und eine allgemeine physische Schwäche bedingt.

Da in allen Fällen dieser Gruppe Parasiten und frische, von ihnen verursachte Entzündungen nachgewiesen wurden, scheint es sicher, daß die im SFT oder HAT nachgewiesenen Antikörper als spezifische Antwort auf den antigenen Reiz des Erregers gebildet worden sind. Man kann vermuten, daß entweder die Toxoplasmen als Cysten nach einer lange zurückliegenden Infektion im Organismus überlebt haben - wobei sich der Wirt im Sinne einer Immuntoleranz auf den Parasiten eingestellt hat, oder daß eine frische Infektion vorliegt, wobei der durch den immunologischen Defekt geschädigte Organismus empfänglich für einen sonst nur wenig pathogenen Erreger geworden wäre.

5.3. Positive serologische Befunde bei Hämoblastosen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die oben angeführten Fälle von Hämoblastosen, in denen zwar positive Titer gefunden, jedoch keine Parasiten nachgewiesen werden konnten, ließen den Verdacht auf eine unspezifische Mitreaktion des SFT aufkommen (siehe Tabelle III).

Tabelle III

Hämoblastosen mit positiver Toxoplasmose-Serologie ohne Erregernachweis:

	In der Literatur erwähnte Fälle:
M. Hodgkin	42
Leukämie	16
chron. lymphat. Leukämie	14
chron. myel. Leukämie	21
malignes Lymphom	12
Lymphoblasten-Leukämie	16
akute Myeloblasten-Leukämie	1
Ovarial-Karzinom	1

Da die Tierexperimente keinen Anhalt für eine unspezifische Mitreaktion ergaben, soll nun versucht werden, an Hand der Durchseuchungsrate der Normalbevölkerung zu klären, ob tatsächlich eine höhere Zahl von positiven serologischen Ergebnissen vorliegt.

Hierbei ist zu bedenken, daß zum Teil erhebliche Unterschiede bestehen:

1. Zwischen verschiedenen Ländern, u.a. abhängig vom Klima und von den Essgewohnheiten. In Grönland zum Beispiel ist die Durchseuchungsrate 0 %, auf Tahiti 68 %. In Ländern, in denen man kurz gebratenes Fleisch vorzieht, liegt die Durchseuchungsrate deutlich höher.
2. Zwischen Stadt- und Landbevölkerung. Andere Untersucher sahen hier geringere Differenzen, dafür größere Unterschiede entsprechend den verschiedenen sozialen Schichten und den verschiedenen Wohnverhältnissen.
3. Zwischen den verschiedenen Altersstufen. Dabei sind im Alter die höchsten Durchseuchungsraten vorhanden, jedoch vorwiegend niedrige Titer. Bei Jugendlichen ist der Prozentsatz der positiven Seren geringer, die Individualtiter liegen aber im Durchschnitt höher.
4. Nach einigen Untersuchern auch zwischen männlicher und weiblicher Bevölkerung. Von den in der letzten Zeit veröffentlichten Toxoplasmosefällen betrafen 62 % Frauen (119).

Hinzu kommen Differenzen in den Titerhöhen zwischen den einzelnen Labors, bedingt durch geringe Unterschiede in der Durchführung der Teste. Unterschiede in der Infektionsdosis oder im Infektionszeitpunkt, im pH oder im Kolloidzustand der Farblösung oder in der Qualität des Aktivators führen zu Veränderungen der Titerhöhe. Je nach Untersucher ist auch die Höhe der als positiv bezeichneten Titer verschieden; oft fehlt die Angabe des Grenzwertes.

So sind eigentlich nur Werte desselben Labors miteinander zu vergleichen. Der Vergleich der verschiedenen Durchseuchungsraten, die von verschiedenen Laboratorien ermittelt wurden, ist nur mit Vorbehalten zulässig. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache zeigt Tabelle IV die Häufigkeit der positiven Titer in der Normalbevölkerung.

Häufigkeit der positiven Titer in der Normalbevölkerung (in %)

Tabelle IV

Autor	ort	untersuchte Person	%	pos. Titer ab
Lelong (93)	1953 Paris	über 1 000	20 40	1:100 1:4
Keller u. Vivell (80)	1952 Freiburg	1 024	53	1:2
Kunert u. Jüptner ('89)	Berlin 1952	1 000	1,8	1:64
Kabelitz (74)	1960 Mittel-Franken			
	Stadt	400	56,8	
	Land	350	61,2	
Kudicke (86)	1952 Hannover	1 234	65,7	1:4
Putzmann (122)	1968 Berlin	850	36,5	1:256
Feldman (40)	1965 US-Rekruten 17-26 Jahre	13		1:16
Remington (127)	Harvard, Studenten 17-21J	19,7		1:16
Warren (165)	Cleveland, Erwachsene	80	5,3	1:1 000
	Kinder	123	4	
Kocher (82)	1968 Poli-Klinik-Pat.	100	28	1:256
			64	1:4
Carol (24)	1966 Jena, Gravide	878	46,7	1:4
			23	1:256
Lässker (92)	1969 Leipzig, Gravide	3422	36,5	1:4
Remington (126)	1962 Poliklinik-Pat.	115	18	
Beverley u. Beattie (18)	1958 Blutspender, Irland			
		1357	0,2	1:256

Um ein wirklich aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen, hat Hooft (63) seine Befunde mit einem Patientengut gleicher Alterszusammensetzung verglichen. Dabei sah er in 45,7 % der an Leukämie erkrankten Kinder positive SFT, während in der Kontrollgruppe nur 24 % positive Titer vorkamen. Als Grenzwert legte er 1:64 fest. 22,8 % hatten einen Titer von 1:256 oder darüber. Damit fand er nicht nur einen eindeutig höheren Prozentsatz an positiven Titern, sondern auch höhere Individualtiter.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Müllenbrock und Maeder (109). Sie vergleichen ihre Ergebnisse mit denen von Putzmann (122), die für Berlin eine Durchseuchungsrate von 36,5 % feststellte. Dabei legte sie als Grenzwert 1:256 fest. Müllenbrock und Maeder ermittelten bei ihren Patienten 38,3 % positive Reaktionen. Wertet man jeden Titer als positiv, d.h., sieht man in jedem positiven Ausfall eine abgelaufene Toxoplasma-Infektion, so ergibt sich bei Müllenbrock und Maeder eine Durchseuchung von 68,8 % gegenüber 53 % bei Keller und Vivell (80) und etwa 60 % bei Kabelitz (74). Damit liegt die Durchseuchung bei den Hämoblastose-Patienten höher, obwohl das niedrige Durchschnittsalter von 40,4 Jahren in den Vergleichszahlen von Keller und Kabelitz, die für diese Altersstufe eine Quote von 55 % bzw. 58 % ermittelten, nicht berücksichtigt ist. Außerdem liegen nach Müllenbrock und Maeder in einem höheren Prozentsatz Titer von 1:1000 oder darüber vor. Bei 21 % aller Hämoblastosekranken und bei 26,2 % der M. Hodgkin-Patienten stellten sie einen Titer von 1:1000 fest, Putzmann ermittelte dagegen bei diesem Grenztiter nur eine Durchseuchung in der Normalbevölkerung von 9,5 %, Kabelitz von 10 %.

Auch Keel et al. (79) fanden sowohl eine höhere Durchseuchungsquote als auch höhere Individualtiter.

Bei Berücksichtigung aller Werte erhielten sie 71,4 % positive Reaktionen. Das Durchschnittsalter ihrer Patienten ist nicht mitgeteilt, doch dürfte es in mittleren Jahren liegen, da es sich um M. Hodgkin-Patienten handelt. Kocher (82) ermittelte für die gleiche Gegend bei einem Durchschnittsalter von 40 Jahren eine Durchseuchung von 64 %. Titer von 1:1000 oder darüber konnte er nur in 10 % nachweisen, Keel jedoch in 33 %. Die höhere Durchseuchungsrate beim M. Hodgkin wird von Krug (85) und Kabelitz (75) bestätigt, jedoch finden sie nur niedrige Individualtiter. Von Krugs 20 Patienten zeigten 80 % einen positiven SFT, nur 10 % hingegen Titer von 1:256 oder darüber. Kabelitz fand in 66 % einen positiven SFT gegenüber 35,3 % bei nicht-malignen Lymphadenitiden, Titer höher als 1:255 traten jedoch in keinem Falle auf.

Für die in der Studie von Vogel und Lunde (162) ermittelten Durchseuchungsraten müssen amerikanische Untersuchungen zum Vergleich herangezogen werden.

Den von Remington (127) ermittelten positiven Titern bei 15-20 % der um 25jährigen stehen 28 % positive Ergebnisse bei malignen Erkrankungen des RES in dieser Altersstufe gegenüber.

Bei Kindern bis 14 Jahren ermittelte Warren (165) eine Durchseuchungsrate von 4 %, während Vogel und Lunde bei einem Alter bis zu 10 Jahren 10 %, bei 10-19 jährigen 14 % pos. Titer sahen.

Die Autoren fanden eine vergleichsweise geringere Häufigkeit positiver Titer bei M. Hodgkin, bei den chronischen Leukämien jedoch einen weitaus höheren Prozentsatz. Das ist zumindest teilweise sicher auf die unterschiedliche Altersstruktur zurückzuführen. Auffällig bleibt jedoch die Häufigkeit hoher Titer (1:13 000 und mehr) bei den myeloidischen Leukämien: 12,5 % gegenüber 1,5 % bei den anderen Leukämien. Bei M. Hodgkin finden Vogel und Lunde vorwiegend mittelhohe Titer.

5.4. D i s k u s s i o n

Nach den vorliegenden Untersuchungen zu schließen scheinen somit bei malignen Erkrankungen - besonders des lymphatischen Systems - in einem höheren Prozentsatz positive Reaktionen im SFT vorzukommen als in der Normalbevölkerung.

Die Ursache dafür könnte einmal darin liegen, daß - wie schon Siim (143) annahm - toxoplasmotisch entzündete Lymphknoten aus noch unbekannten Gründen besonders anfällig für eine maligne Entartung sind.

Für einen Teil der Fälle mit niedrigen Titern haben Vogel und Lunde (162) eine andere Erklärung gefunden. Die Diskrepanzen zwischen ihrer Arbeit und der von Jacobs erklären sie durch die Übertragung von Antikörpern durch Bluttransfusionen. Bei 27 von 29 Patienten konnten sie nach Transfusionen eine Konversion von negativen zu positiven Titern beobachten. 60 bis 80 % der Blutkonserven waren im SFT bei 1:16 oder höher positiv. Ähnliches berichtet auch Kimball (81). Nabelitz (73) sah zwar keinen Einfluß von Transfusionen, untersuchte jedoch eine zu geringe Patientenzahl. Die passiv übertragenen Antikörper führen allerdings immer nur zu niedrigen Titern und sind nach wenigen Wochen nicht mehr nachweisbar. In fraglichen Fällen werden daher Kontrolluntersuchungen ergeben müssen, ob eine passive Übertragung von Antikörpern oder eine aktive Toxoplasmose vorliegt.

Ein anderer Faktor, der bei Patienten mit malignen Erkrankungen den SFT beeinflussen könnte, wäre eine Hypogammaglobulinämie mit Verminderung der zirkulierenden Antikörper. Nach neueren Ergebnissen bleibt die Antikörpersynthese dabei aber unbeeinträchtigt (100). Vogel und Lunde sahen keinen Einfluß der anti-

neoplastischen Therapie weder auf die Prozentzahl der seropositiven Individuen, noch auf die Titerhöhe. Auch die Höhe der Serumgammaglobuline stand in keiner Beziehung zur Titerhöhe. Beide Faktoren sollten jedoch im Einzelfall bei der Beurteilung positiver SFT berücksichtigt werden.

Hiermit kann jedoch nicht erklärt werden, daß Patienten mit M. Hodgkin und chronisch myeloischer Leukämie offensichtlich eine Tendenz zur Entwicklung hoher Titer haben. Es ist unbekannt, ob dies auf die größere Verbreitung der aktiven Erkrankungen oder auf abnorme Serumproteine zurückzuführen ist.

Neuere Untersuchungen über die Zusammensetzung der Antikörper, den Zeitpunkt sowie die Voraussetzung für ihre Bildung bieten andere Deutungsmöglichkeiten an.

Nach einer Infektion kommt es im Organismus als Reaktion auf den antigenen Reiz zu einer zweiphasischen immunologischen Antwort: Nach kurzer Latenzzeit treten zuerst 19S- γ -Globuline oder IgM auf, einige Tage später 7S-Globuline (IgG).

Die 19S-Globuline sind hitzelabil, sensibel gegen Behandlung mit 2-Mercaptoäthanol (2-MÄ), sie haben eine kurze Halbwertszeit und ein sehr kurzes "immunologisches Gedächtnis". Zu ihrer Produktion ist ein ständiger antigener Stimulus notwendig (57).

Die 7S-Globuline dagegen sind hitzestabil, resistent gegen 2-MÄ, haben eine längere Halbwertszeit von ca. 30 Tagen und eine sehr gute anamnestiche Reaktion. Wenn sie vorhanden sind, reagiert der Organismus im Sinne einer Spätreaktion auf das entsprechende Antigen. Zu ihrer Synthese ist eine erheblich höhere Antigendosis notwendig, sie werden jedoch auch noch gebildet, wenn das Antigen nicht mehr im Organismus vorhanden ist. Nach Günther sind die 7S-Anti-

körper für die solide Immunität verantwortlich (56).

Im SFT führen, wie Remington nachweisen konnte, sowohl die 7S als auch die 19S Antikörper zu einem positiven Ausfall (131, 132).

Staib et al. (147) konnten diese Erkenntnisse tier-experimentell für die Toxoplasmose-Antikörper bestätigen: Bei Infektion mit einem virulenten Stamm wurde nur 19S gebildet, die Tiere starben, bevor 7S-Antikörper auftraten. Die Autoren sahen eine Korrelation zwischen der Schwere der Krankheitssymptome und der Letalität einerseits und der Höhe des 7S-Antikörperspiegels andererseits. Dabei ist dieser Spiegel abhängig von der Infektionsdosis, dem Infektionsmodus, den Kreislaufverhältnissen sowie von der Tierspezies und individuellen Faktoren. In dieser Richtung wären auch Versuche von Huldt (65) zu deuten, der feststellte, daß Ratten mit hohen Ak-Titern nach überstandener Infektion eine sehr gute Resistenz gegen eine Neuinfektion zeigten. Hingegen waren Ratten mit gleich hohen Ak-Titern, die jedoch von Immunisierung mit abgetöteten Parasiten stammten für eine Neuinfektion genauso empfänglich wie seronegative Tiere. Der antigene Stimulus der abgetöteten Erreger hat in diesem Fall nur zur Bildung von 19S Ak ausgereicht, die für eine folgende Infektion keinen Schutz boten.

Bei Humanseren fanden Staib et al. (148), ohne eine Zuordnung zu evtl. bestehenden Krankheitsstadien vorzunehmen, eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung des Toxoplasmose-Ak-Spiegels. Reine 7S-Ak traten sowohl bei niedrigen als auch bei höchsten Titern auf, ebenso reine 19S-Ak. In den meisten Fällen wurden beide Arten in sehr variablem Prozentsatz gefunden. Immerhin waren bei 99 % der höheren Titer immer 7S-Ak vorhanden.

Remington untersuchte die Zusammensetzung der im SFT und HAT nachgewiesenen Ak im Hinblick auf das Krankheitsbild (131, 132).

In allen Fällen akuter erworbener und akuter kongenitaler Toxoplasmose konnte er 19S und 7S-Ak in unterschiedlichem Prozentsatz nachweisen. Dabei wurden die ersten Titer 14 Tage nach der Infektion abgenommen.

Patienten mit chronischer Toxoplasmose und stabilen Titern und Neugeborene von Müttern mit chronischer Toxoplasmose besaßen nur 7S-Ak. Bei den kindlichen Ak handelte es sich um mütterliche IgG, die plazentagängig und nach einigen Monaten nicht mehr nachweisbar sind.

Bei den Verlaufskontrollen traten in einigen Fällen chronischer Toxoplasmose jedoch wieder 19S-Ak auf, nachdem vorher nur 7S-Ak nachgewiesen wurden. Krankheitsgefühl war dabei nicht bemerkt worden.

Kürzlich wies Remington (133) nach, daß die Trennung mit 2-MÄ ein sehr grobes Verfahren ist, das nicht alle 19S-Ak aufdeckt. Mit dem sehr empfindlichen IgM-Fluoreszenz-Ak-Test konnte er nachweisen, daß IgM-Spiegel über Jahre bestehen bleiben können, was vielleicht auf Parasitenformen, die noch Jahre p.i. aktiv bleiben können, zurückzuführen ist. Paraproteine bei M. Waldenström oder die Synthese anderer 19S-Ak bei Neuinfektion mit infektiöser Mononukleose konnten nicht durch den IgM-Toxoplasmose-Ak-Test erfaßt werden. Bei diesen Patienten, die alle einen positiven SFT hatten, waren nur IgG-Ak nachweisbar. Bei einem Patienten mit M. Hodgkin wurde präfinal der IgM-FT negativ. Ob dieser Abfall als Folge der Toxoplasmose-Therapie, der Kortisone oder des immunologischen Defektes der Grundkrankheit auftrat, ist nicht geklärt. Nach Remingtons Untersuchungen ist der Nachweis von IgM kein Beweis für eine akute Toxoplasmose; die Abwesenheit

von IgM bei pos. SFT schaltet jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer akuten Toxoplasmose aus.

Damit besteht durch diese Methode jetzt die Möglichkeit bei positivem SFT und Lymphomen differentialdiagnostisch zu klären, ob die Lk-Schwellung durch eine akute Toxoplasmose verursacht oder Folge einer anderen Erkrankung ist.

Berger (15) fand bei SFT-positiven Rinderseren nach Erhitzen auf 60°C nur noch in weniger als 50 % pos. Titer, und zwar bei mehrfacher Kontrolle. Dieser Befund wäre nur durch ständige Neuinfektion mit geringer Antigendosis zu klären, was der Autor für unwahrscheinlich hält. Als Alternative nimmt er an, daß die in vielen Rinderseren vorgefundenen SF-Ak zu über 50 % unspezifischer Natur sind und aus lockeren Aggregationen von 19S bestehen. Da die 19S-Ak nach Günther (56) die Ak geringerer Spezifität darstellen und nur ungefähr den spezifischen Antigenen entsprechen, erscheint seine Hypothese nicht ausgeschlossen.

Im Hinblick auf die Ergebnisse von Berger und Günther scheint denkbar, daß es besonders bei lymphoproliferativen Erkrankungen und M. Hodgkin über eine Alteration von Lymphozyten und Plasmazellen zur Synthese von Proteinen kommen könnte, die in ihrer Struktur den 19S-Ak ähneln und so zum positiven Ausfall des SFT beitragen.

Ein wiederholter Nachweis von 19S-Ak bei Patienten mit Hämoblastosen und positivem SFT könnte evtl. in dieser Richtung interpretiert werden.

In einer unlängst veröffentlichten Arbeit stellten Lunde et al. (98) bei 10 Patienten mit malignen Erkrankungen des RES und hochpositivem SFT ohne klinischen Hinweis auf Toxoplasmose jedoch keine IgM-Ak, sondern nur IgG-Ak fest.

Weitere Untersuchungen mit den neuen Differenzierungsmethoden an einem größeren Patientengut werden wahrscheinlich nähere Aufschlüsse über die positiven Toxoplasmose-Titer bei Hämoblastosen erbringen.

6. Zusammenfassung

Patienten mit Hämoblastosen weisen im Laufe der Erkrankung häufiger erhöhte Titer im SFT auf, ohne daß klinisch ein Anhalt für das Vorliegen einer akuten Toxoplasmose besteht.

In 3 Versuchsreihen wurde tierexperimentell an einer Erythroblastenleukämie, an einer retikulären und an einer myeloischen Leukämie untersucht, ob es bei Hämoblastosen zu einer unspezifischen Mitreaktion des SFT kommen kann.

Im ersten Versuch wurden erwachsene Balb/c-Mäusen mit Virus-Rauscher-Leukämie infiziert. Im Verlauf der Erkrankung konnten bei 74 Tieren 179 Teste durchgeführt werden. Die Blutentnahme erfolgte in etwa 10tägigen Abständen. Sämtliche Blutproben waren - ebenso wie die Kontrolltiter vor der Infektion - bei einem Ansatz von 1:4 negativ.

Für den zweiten Versuch standen 38 erwachsene weibliche Mäuse vom Stamm Groppe mit einer Friendvirusleukämie zur Verfügung. Dabei wurden insgesamt 81 SFT in Abständen von 6 Tagen abgenommen. Alle Seren waren bei einem Titer von 1:4 negativ. Im dritten Versuch wurden junge Balb/c-Mäuse zwischen dem 2. und 5. Lebenstag mit dem Graffi-Virus infiziert. Nach klinischer Manifestation der Leukämie wurden bei 38 Tieren insgesamt 117 Blutproben in Abständen von 14 Tagen auf Toxoplasmose-Antikörper untersucht. Alle waren im SFT bei einem Titer von 1:4 eindeutig negativ.

Bei allen drei Versuchsreihen fand sich kein Anhalt für eine unspezifische Erhöhung des SFT im Verlauf der Erkrankung.

Mögliche Ursachen für die höhere Durchseuchungsrate bei Hämoblastosen wurden anschließend an Hand der Literatur diskutiert ohne daß eine in allen Fällen befriedigende Erklärung gefunden werden konnte.

7. Literaturverzeichnis

- 1 ABELL, C.P. HOLLAND: Acute toxoplasmosis complicating leukemia
Amer. J. Dis. Child. 118; 782, 1969
- 2 AISENBERG, A.C., LESKOWITZ, S.: Antibody formation in Hodgkin's
disease New Engl. J. Med. 268; 1269, 1963
- 3 AISENBERG, A.C.: Immunologic status of Hodgkin's disease
Cancer 19; 385, 1966
- 4 - Manifestations of immunologic unresponsi-
veness in Hodgkin's disease
Cancer Res. 26; 1152, 1966
- 5 ALEXANDER, M: Die Erwachsenentoxoplasmose, Zs. ärztl.
Fortbild. 1; 1965
- 6 - Toxoplasmose, Wissen und Praxis 35; 1964
- 7 - Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxo-
plasmose, Med. Klinik. 65, 283, 1970
- 8 - Klinik der reaktiven Lymphadenopathien
Dtsch. med. J. 16; 673, 1965
- 9 - Diagnostische Maßnahmen bei der Toxoplasmose
des Erwachsenen, Dtsch. med. Wschr 94; 608
1969
- 10 AWAD, F.I.: Laneet 1954 II, S. 1055
- 11 AWAD, F.I. LAMSON : J. Clin. Path. 5; 350, 1952
- 12 BACHMANN, F.G., KEISER, A. MARTENET: Die erworbene Erwachsenen
toxoplasmose, Helvet. med. acta 29; 74 u.
156, 1964
- 13 BAMATTER, F.: Neuere Gesichtspunkte in der Toxoplasmosefor-
schung, Wien Klin. Wschr. 64; 185, 1952
- 14 BARLOTTA, F.M., OCHOA, H.C, NEU, J.F. ULTMANN: Toxoplasmosis
lymphoma or both Ann. int. Med. 70; 517,
1964
- 15 BERGER, J.: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose
Arch. Hyg. Bakt. 152; 523, 1969
- 16 BERNARD, J. BOIRON, M, LEVY J.P., RIPAULT, J. et DESMONTS, G.:
Toxoplasmose généralisée, associée à une
leucémie aigue, Nouv. Rev. franç. hémat. 2;
910, 1952
- 17 BERTRAM, H.G.: Nervenarzt, 26; 253, 1955

- 18 BEVERLEY, J.K.A. and BEATTIE, C.P.: Glandular toxoplasmosis, a survey of 30 cases, *Lancet* II; 379, 1958
- 19 BIERWOLF, D., FEY, F., GRAFFI, H., PASTERNAK, G.: Neuere Untersuchungen über murine Leukämieviren, *Current topics in microbiology and immunology*, Vol. 46; 26
- 20 BOIRON, M., J.-P. - LEVY, J. LASNERET, S. OPPENHEIM, J. BERNARD: Pathogenesis of Rauscher Leukemia *J. Nat. Cancer Inst.* 35; 865, 1965
- 21 BORGES, P.H.F. and RT. BJÖRNSTAD: On the specificity of the toxoplasma dyetest *Acta path, microbiol. scand.* 41; 361, 1957
- 22 BRAUNSTEINER, H., PAKESCH, F. und THALHAMMER, O.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Morphologie von *Toxoplasma gondii*, *Wien, z. inn. Med.* 38; 16, 1957
- 23 BRUNNER, E., EHRINGER, H.: Die Bedeutung der erworbenen Erwachsenentoxoplasmose, *Wien z. inn. Med.* 48; 9-24 1907
- 24 CAROL, W., KÜRTING, H.J., IRGANG, E., DAUTE, K.H., KREBS, W.: Bedeutung systematischer serologischer Toxoplasmosefahndung in der Schwangerschaft. *Zbl. Gynaek.* 88; 873, 1966
- 25 CASAZZA, A.R., Ch. DUVALL and P. CARBONE: Summary of infectious complications occurring in patients with Hodgkin's disease, *Cancer Res.* 26; 1290, 1966
- 26 CASAZZA, A.R., DUVALL, CH., CARBONE, P.: Infection in lymphoma *JAMA* 197; 118, 1966
- 27 CATHIE, J.A.B.: The laboratory diagnosis of toxoplasmosis *Proc. Roy. Soc. Med.* 48; 1074, 1955
- 28 CATHIE, J.A.B. and CECIL, G.W.: Sarcosporidia and toxoplasma serology. An investigation of their alleged cross-reaction, *Lancet* 272; 816, 1957
- 29 CHAUVERGNE, J., C. MEUGE, M. DOISSEAU et B. HOERNI: Lymphoreticulopathie maligne et toxoplasmose *Sem. Hôp.* 45; 2816, 1969
- 30 CHEEVER, A., M. VALSAMIS and A. RABSON: Necrotizing toxoplasmatic encephalitis and herpetic pneumonia complicating Hodgkin's disease, *New Engl. J. Med.* 272; 26, 1965
- 31 COHEN, ST: Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy, *JAMA* 211; 657, 1970

- CONOLLY, C.S.: Hodgkin's disease associated with toxoplasma gondii, Arch. Int. Med. 112; 393, 1962
- DEUTSCH, H.F. and J.I. MORTON: Dissociation of human serum macroglobulins Science 125; 600, 1957
- DOLEZAL: Wlad. Parazytol. 5; 239 (zitiert nach Piekárski)
- ELIAS, M.: Beiträge zur Epidemiologie der Toxoplasmose Z. Tropenmed. Parasit. 17; 87, 1966
- ESSBACH, H.: Die Toxoplasmose des Menschen, Verh. Dtsch. Ges. Path. 40. Tagung Düsseldorf 1956, S. 77
- FAHEY, J.L.: Antibodies and immunoglobulins, J. Amer. med. Ass. 194; 71 und 255, 1965
- FALCK, J.: Betrachtungen zum gegenwärtigen Stand der Toxoplasmoseforschung, Z. Ges. Inn. Med. 8 933, 1953
- FALK, W., WALTERSDORFER-HINRICH, R.: Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknoten-toxoplasmose im Kindesalter, Ann. paediat. 261; 349, 1963
- FELDMAN, H.A., A nationwide; Serum survey of US military recruits, 1962, Amer. J. Epidem. 81; 385, 1965
- FINCKH, E.S.: Intercurrent infection with toxoplasma organisms found in the bone marrow of a patient with advanced reticulosarcoma, Med. J. Aust. 2; 963, 1954
- FRANKE, H., MEROLD, M., RUHL, E.: Über die histologisch und serologisch diagnostizierbare Lymphadenitis toxoplasmotica Dtsch. med. Wschr. 94; 948, 1969
- FRENKEL, J.K., JACOBS, L.: Ocular toxoplasmosis, Arch. Ophth. 59; 260, 1958
- FRENKEL, J.K.: Pathogenesis of toxoplasmosis and of infections with organisms resembling toxoplasma Ann. N.Y. Acad. Sci. 64; 215, 1956
- FRIEND, CH.: Cell-free transmission in adult swiss mice of a disease having the character of a leukemia J. Exp. Med. 105; 307, 1957
- FRITSCH, S.: Histologie und Feinstruktur virusinduzierter Chloroleukämien der Maus. Beitr. path. Anat. 136; 209, 1967

- 47 GENZ, H.: Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmosis G. Thieme Verlag, Stuttgart 1960
- 48 GOODMAN, M., MILE, E.: Four uncommon infections in Hodgkin's disease, JAMA 198; 1129, 1966
- 49 GRAFFI, A. und FEY, F.: Zur Frage der hämatologischen Aufspaltung virusinduzierter Leukämien. Folia hämat. 85; 9, 1966
- 50 GRAFFI, A., FEY, F., BIELKA, H.: Experimentelle Leukämieerzeugung durch zellfreie Geschwulstfiltrate. Klin. Wschr. 34; 15, 1956
- 51 GRANDJEAN, L.C.: Toxoplasmosis og tumor malignus colli. Nord. Med. 56, 1421, 1956 (zitiert bei Siim)
- 52 GRUNDMANN, E., SEIDEL, H.J.: Die Morphogenese der Rauscher Virus-leukämie, Beitr. path. Anat. 137; 164, 1968
- 53 GRANZ, W., BÖHM, W.: Zur Aktivitätsdiagnose der erworbenen Toxoplasmosis, Dtsch., med. Wschr. 88; 873, 1963
- 54 GRANZ, W.: Erworbene Toxoplasmosis, Münch. Med. Wschr. 109; 715, 1967
- 55 GRÖNROOS, P.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 64; 213, 1956/57 (Diskussionsbeitrag zu Eichenwald)
- 56 GÜNTHER, O.: Die Entwicklung der Immunität, Dtsch. med. Wschr. 89; 2449, 1964
- 57 - Einführung in die Immunbiologie Hippokratesverlag Stuttgart, 1969
- 58 HEIN, W.: Z. Tropenmed. Parasit. 3; 339, 1951/52
- 59 HELLBRÜGGE, T.: Konnatale Toxoplasmosis, Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, München 1957
- 60 HEMSATH, F.A., PINKERTON, H.: Disseminated cytomegalic inclusion disease and disseminated toxoplasmosis in adult with myeloid metaplasia: Am. J. Clin. Path. 26; 36, 1956
- 61 HERSH, E.M., CARBONE P.P., WONG, V.G., FREIREICH, E.J.: Inhibition of the primary immune response in man by antimetabolites. Cancer Res. 25; 997, 1965
- 62 HOCHSTEIN-MINTZEL, V., von SEYERL, F.: Untersuchungen über die Spezifität von Toxoplasmosis und Brucellose bei Mensch, Hund und Kaninchen, Berlin. Münch. tierärztl. Wschr. 77; 297, 1964

- 63 HOOFT, C., DELBEKE, M.J. et LANNO, R.: Leucémie et toxoplasmosé
Arch. franç pédiatr. 19; 1201, 1962
- 64 HULDT, G.,: The dye test and complement fixation test
in toxoplasmosis, Acta path. microbiol.
scand. 43; 141, 1958
- 65 - Experimental toxoplasmosis, Acta path.
microbiol. scand. 68; 605, 1968
- 66 JACOBS, L.: Propagation, morphology and biology of
toxoplasma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64; 154,
1956
- 67 JACOBS, L., FAIR, J.K., BICKERTON, J.H.: Adult ocular toxoplas-
mosis. Arch. Ophth. 52; 1963
- 68 JACOBS, L.: Toxoplasma hemagglutination and dye test
antibodies in experimentally infected
rats, J. Parasit. 49; 932, 1963
- 69 JANNSEN, P.: Nachweismethoden von Toxoplasmainfektionen
im menschl. Gewebe durch den Tierversuch.
Z. Tropenmed. Parasit. 19; 443, 1968
- 70 JACOBS, L.: Toxoplasma and Toxoplasmosis, in: Advances
in Parasitology, 1968
- 71 KABELITZ, H.J.: Die diagnostische Bedeutung und klinische
Beurteilung der Toxoplasmaseroreaktionen
und des Toxoplasminhauttestes.
Z. Tropenmed. Parasit. 11; 287, 1960
- 72 - Klinik, Hämatologie, Serologie, Therapie
und Differentialdiagnose der Lk-Toxoplas-
mose, Dt. Arch. Klin. Med. 206; 583, 1966
- 73 - Untersuchungen über unspezifische Mitre-
aktionen und Titterschwankungen in den Toxo-
plasmaseroreaktionen, Klin. Wschr. 38; 602,
1960
- 74 - Klinik der erworbenen Toxoplasmosé, F. Enke-
Verlag, Stuttgart 1962
- 75 - Klinik der erworbenen Toxoplasmosé in "Toxo-
plasmose, praktische Fragen und Ergebnisse",
G. Thieme-Verlag 1966 Stuttgart, S. 78.
- 76 KANZOW, N., LENZ, R.: Lymphknotentoxoplasmosé, Med. Welt 2; 1601,
1964

- 77 KÄSS, E.H.: Serological investigations of rabbits experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. Acta path. microbiol. scand. 28; 16, 1951
- 78 - Experimental toxoplasmosis, Acta path. microbiol. scand. 231; 321, 1952
- 79 KEEL, H., ROTH, W., KEISER, G., REUTTER, F. und MARTZ G.: Über das Zusammentreffen von M. Hodgkin und Toxoplasmose. Schw. Med. Wschr. 94; 1465, 1963
- 80 KELLER, W. und VIVELL, O.: Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das *Toxoplasma gondii* mit dem Sabin-Feldmanschen Farbttest. Zschr. Kinderheilk. 71; 42, 1952
- 81 KIMBALL, A.C., KEAN, P.H. und KELLER, A.: The risk of transmitting toxoplasmosis by blood transfusion Transfusion 5; 447, 1965
- 82 KOCHER, R.: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose Schweiz-Med. Wschr. 98; 759, 1968
- 83 KÖRTING, H.J.: Immunelektrophoretische Untersuchungen bei der Toxoplasmose, Zbl. Bakt. I. Orig. 172; 621, 1958
- 84 KRUG, K.: Blutbild und Lymphadenogramm bei Toxoplasmose-Lymphadenopathie, Folia haemat. 85; 274, 1966
- 85 - Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose, Int. Praxis 8; 103, 1968
- 86 KUDICKE, H. und PÖHLIG, W.: Erfahrungen und statistische Betrachtungen über den Serofarbttest nach Sabin und Feldman. Z. Hygiene 140; 350, 1954
- 87 KULASIRI, C. and DASGUPTA, B.: A cytochemical investigation of the Sabin-Feldman phenomenon in *Toxoplasma gondii* and an explanation of its mechanism on this basis. Parasit. 49; 586, 1959
- 88 KULASIRI, C.: The nature of cytoplasm modifying antibodies. Parasit. 50; 419, 1960
- 89 KUNERT, H. und JÜPTNER, H.: Untersuchungen über das Vorkommen der Toxoplasmose, Geburtsh. und Frauenhk. 12; 910, 1952

- 90 LANG, W.: Das klinische Problem der erworbenen Toxoplasmosen. Internist 6; 355, 1965
- 91 LANGER, H.: Geburtshilf. u. Frauenheilk. 19; 881, 1959
- 92 LÄSSKER, G., DEGEN, R., KELLER, J.: Die Bedeutung serol. Untersuchungen bei Schwangeren für die Verhütung und Diagnostik der angeborenen Toxoplasmosen. Zschr. Kinderhk. 105; 132, 1969
- 93 LELONG, M., DESMONTS, G.: Presse med. 63; 133, 1955
- 94 LELONG, M., BERNARD, J., DESMONTS, G., COUVREUR, J.: La toxoplasmosen acquise (étude de 227 observations) Arch. franç Pédiat. 17; 281, 1960
- 95 LINK, K.: Zur Frage der Spezifität der Seroreaktionen auf Toxoplasmosen, Mschr. Unfallhk. 63; 422, 1960
- 96 LUDWIG, H.: Toxoplasmosen. Schweiz. Med. Wschr. 98; 387, 1968
- 97 LUNDE, M.N. and JACOBS, L.: Antigenic relationship of Toxoplasma gondii and Besnoitia jellisoni. J. Parasit. 51; 273, 1965
- 98 LUNDE, M.N., GELDERMANN, A.H., HAYES, S.L., VOGEL, C.L.: Sero-logic diagnosis of acquired toxoplasmosis complicating malignant diseases. Cancer 25; 637, 1970
- 99 MAS BAKAL, P.: The specificity of Sabin and Feldmann's dye test in the diagnosis of toxoplasmosis, Trop. geogr. Med. 14; 55, 1962
- 100 MC KELVEY, E., CARBONE, P.P.: Serum immune globulin concentrations in acute leukemia during intensive chemotherapy.
- 101 METCALF, D., FURTH, J. and BUFFET, R.F.: Pathogenesis of mouse leukemia caused by Friend virus. Cancer Res. 19; 52, 1959
- 102 MICHALZIK, K.: Dtsch. med. Wschr. 78; 307, 1953
- 103 MILLER, D.G.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. Ann. Intern. Med. 57; 703, 1962
- 104 MOSCOVICI, C.: Ricerche immunologiche sui toxoplasmi e i sarcosporidi, Rend. Ist. sup. sanità 17; 1002, 1954

- 105 MOHR, W., PIEKARSKI, G.: Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Infektionskrankheit. Dtsch.med. Wschr. 89; 1400, 1964
- 106 MÖLLER, A.: Dt. Ges. Wes. II 1083, 1168, 1955
- 107 MUTSCHLER, D.: Nervenarzt 25; 474, 1955
- 108 MÜHLPFORDT, H.: Das Verhalten sarcosporidien-infizierter Tiere im Serofarbttest auf Toxoplasmose nach Sabin-Feldmann. Z. Tropenmed. Parasit 3; 205, 1952
- 109 MÜLLENBROCK, D.: Med. Dissertation, Berlin 1969
- 110 OTTEN, P., WESTPHAL, A., KAJAHN, N.: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose. Wschr. prakt. Thk. 2; 305, 1956
- 111 PESTRE-ALEXANDRE, M., NICOLAS, J.A., JONY, P.: Toxoplasmose ganglionnaire Bull. Soc. Path. Exot. 61; 379, 1968
- 112 PIEKARSKI, G., WESTPHAL, A.: Grundlagen und Voraussetzungen für den Toxoplasma-Farbttest nach Sabin und Feldman, Ärztl. Wschr. 6; 249-252, 1951
- 113 PIEKARSKI, G.: Über die Bedeutung der serologischen Ergebnisse für die Erkennung der Toxoplasmose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60; 614, 1954
- 114 PIEKARSKI, G., SAATHOFF, M. und KORTE, W.: Zum Problem der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Trichomonas-Antikörpern. Z. Tropenmed. Parasit. 8; 356, 1957
- 115 PIEKARSKI, G., SEELIGER, H.P.R., SAATHOFF, M.: Zur Frage der Spezifität der Toxoplasma Seroreaktionen. Z. Hyg. 144; 202, 1957
- 116 PIEKARSKI, G., TUNNERHOFF, F.K.: Über die Diagnose der Toxoplasmose, Münch. med. Wschr. 102; 842, 1960
- 117 PIEKARSKI, G.: Über immunbiologische Methoden zum Nachweis von Toxoplasmen in Mensch und Tier, in "Toxoplasmose, praktische Fragen und Ergebnisse". S. 33-52, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966

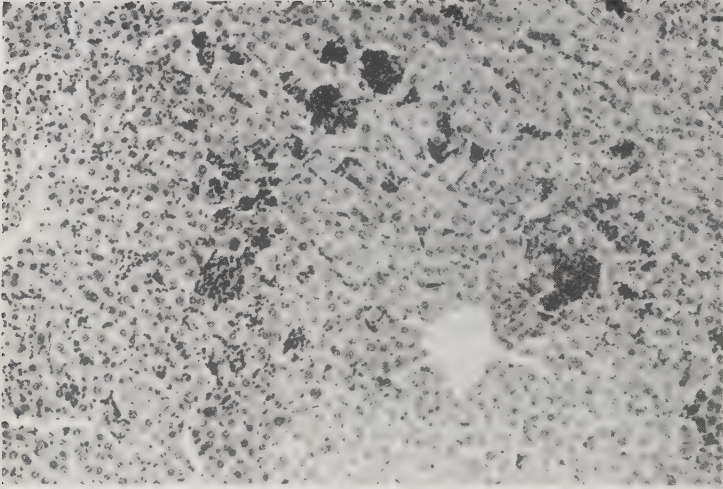
- 8 - Zur Epidemiologie der Toxoplasmose, in Toxoplasmose, praktische Fragen und Ergebnisse, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966
- 9 FIGUET, H., CHRISTOL, D., BILSKI-PASQUIER, G., BOUSSER, J.: La. toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte. Sem. Hôp. 42; 1251, 1968
- 10 PIRINKER-KUCHINKA, A., MARTIN, J., THALHAMMER, O., VIRCHOWS: Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epithelzellwucherung., Arch. path. Anat. 331; 522, 1958
- 11 PRIOR, COLE, DOCTON, SALSLAW, CHAMBERLAIN: Toxoplasmosis, Arch. Int. Med. 92; 314, 1953
- 12 PUTZMANN, L.: Med. Diss. Berlin 1969, zitiert nach Müllenbrock.
- 13 RAUSCHER, F.J.: Virus caused disease of mice characterized by erythropoiesis and lymphoid leukemia. J. Nat. Cancer Inst. 29; 515, 1962
- 14 O' REILLY, M.J.: Acquired toxoplasmosis an acute fatal case in a young girl. Med. J. Aust. 2; 968, 1954
- 15 REMINGTON, S.J., JACOBS, L., KAUFMAN, H.: Toxoplasmosis in the adult New. Engl. J. Med. 262; S. 180 und 237, 1960
- 16 REMINGTON, J.S., BARNETT, Ch.G., MERKEL, M., LUNDE, M.N.: Toxoplasmosis and infectious mononucleosis Arch. Int. Med. 110; 744, 1962
- 17 REMINGTON, J.S.: Toxoplasmosis antibodies among college students. New. Engl. J. Med. 269; 1394, 1963
- 18 REMINGTON, J.S., MERKER, E.: Absence of cross reactivity between heterophile and dye test antibodies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115; 115, 1964
- 19 REMINGTON, J.S., CAVANAUGH, E.N.: Isolation of the encysted form of Toxoplasma gondii from human skeletal muscle and brain. New. Engl. J. Med. 273; 1308, 1965.
- 20 REMINGTON, J.S. and HACKMAN, R.: Changes in mouse serum proteins during acute and chronic infection with an intracellular parasite (Toxoplasma gondii), J. Immunol. 95; 1023, 1966
- 21 REMINGTON, J.S., and MILLER, M.J.: 19S and 7S Anti-Toxoplasma Antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 121; S. 357, 1966

- 132 REMINGTON, J.S., MILLER, M.J. and BROWNLEE, J.: Jg M antibodies in acute Toxoplasmosis. Prevalence and significance in acquired cases. J. Lab. Clin. Med. 71; 856, 1968
- 133 REMINGTON, J.S.: The present status of the JgM fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. J. Pediatrics 111:6, 1969
- 134 REYNOLDS, E.S., WALLS, K.W., PFEIFFER, R.I.: Generalized toxoplasmosis following renal transplantation Arch. Intern. Med. 118; 401, 1966
- 135 ROUTIER, G.: La Toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte Presse med. 1962, 70; 2325
- 136 SAATHOFF, M.: Untersuchungen zur Klärung der verwandtschaftl. Beziehungen zwischen Toxoplasma gondii und Trichomonas vaginalis. Med. Diss. Bonn 1957
- 137 SABIN, A.B. and FELDMAN, H.A.: Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (Toxoplasma). Science 108; 660, 1948
- 138 SCHELLNER, H., VOLLBRECHTSHAUSEN, R.: Beitrag zur serologischen Diagnostik der Toxoplasmose. Münch. med. Wschr. 99; 224, 1958
- 139 SCHMIDTKE, L.: Serologie der Toxoplasmose, Internist 10 1963
- 140 SCHOLTA, G.: Zbl. Bakt. I. Orig. 160; 655, 1953/54
- 141 SCHUMAN, L.H., CHOI, N.W., GULLEN, W.H.: Relationship of central nervous system neoplasms to Toxoplasma gondii infection. Am. J. Public. Health 84:8, 1967
- 142 SIEGLER, R., RICH, M.A.: Comparative pathogenesis of murine viral Lymphoma, Cancer Res. 24; 1406, 1964
- 143 SIM, Ch.J.: Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa, clinical and pathological aspect. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64; 185, 1956
- 144 SILVER, R.T.: Fever, Infection and host resistance in acute Leukemia. Amer. J. Med. 24; 25, 1958
- 145 STAHL, W., MATSUBAYOSHI, H., AKOO, S.: Modification of subclinical toxoplasmosis in mice by cortisone, 6-mercaptopurine and splenectomy. Am. J. Med. Hyg. 15; 869, 1966

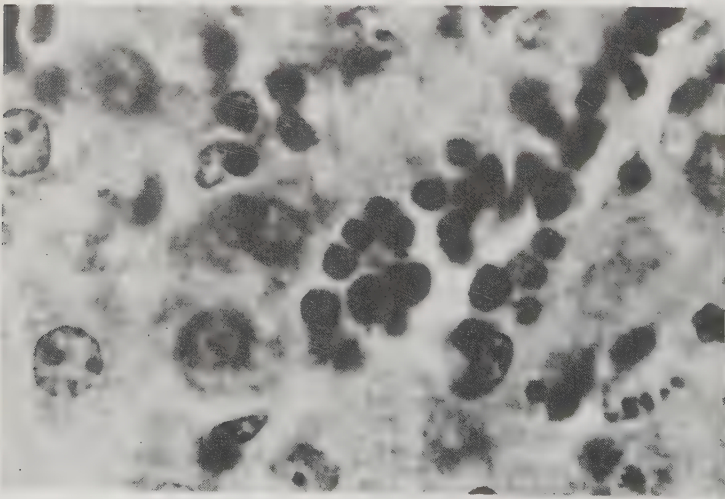
- 146 STACHER, A.: Diskussionsbeitrag bei KEEL (79)
- 147 STAIB, F., SEELIGER, H.P.R., CURA, J.: Orientierende Untersuchungen zur Bildung 2-Mercaptoäthanol empfindlicher und -resistenter Antikörper bei der experimentellen Toxoplasmainfektion, Med. Mikrobiol u. Immunol. 153; 20, 1966
- 148 STAIB, F., SEELIGER, H.P.R. und HANDWERKER, R.: Orientierende Untersuchungen über das Vorkommen 2-Mercaptoäthanol empfindliche und -resistenter Toxoplasma-Antikörper beim Menschen. Z. med. Mikrobiol und Immunol 151; 344, 1969
- 149 STROBEL, W. Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Säuglingstoxoplasmose und klinische Stellungnahme zum SFT. Dtsch. med. Wschr. 76; 433, 1951
- 150 SVEHAG, SE, MANDEL, B.: The formation and properties of poliovirus neutralizing antibodies; 19S and 7S antibody formation. J. exp. Med. 119; 1, 1964
- 151 THALHAMMER, O.: Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier, Verlag für Med. Wissenschaften, W. Maudrich, Wien, 1957
- 152 - Klinik, serologische Diagnostik und Therapie der Toxoplasmose, Wien. Med. Wschr. 113; 375, 1963
- 153 THEOLOGIDES, A., KENNEDY, B.J.: Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. Arch. Int. Med. 64; 1071, 1966
- 154 THEOLOGIDES, A., OSTERBERG, K., KENNEDY, B.J.: Cerebral Toxoplasmosis in multiple myeloma. Ann. Intern. Med. 64; 1071, 1966
- 155 THIERMANN, E., KNIERIM, F., NIEDMANN, G.: Vergleichende Untersuchungen über den SFT und den HAT. Zbl. Bakt. (Orig) 192; 230, 1964
- 156 THIEL, Ph. van: Das Problem der Spezifität des SFT. Ant. van Leeuwenhoek 24; 113, 1958
- 157 TONI, de: Beitrag zur Kenntnis der Toxoplasmose und deren klinische Bedeutung in der Kinderpathologie. Ann. Paediatr. 171; 220, 1948
- 158 VERWEIL, C., MORIN, O., POU, M.: Contribution à l'étude expérimentale des relations toxoplasmose - cancer Bull. Soc. Path. Exot. 62; 516

- 160 VIETZKE, V., GELDERMANN, A., GRIMLEY, P. and VALSAMIS, M.:
Toxoplasmosis complicating malignancy
Cancer 21; 816, 1968
- 161 VIVELL, O.:
Vergleichende Untersuchungen zwischen
dem SF-Farbtest auf Toxoplasma und dem
Toxoplasmin Hauttest. Z. f. Kinderhk. 70:
271, 1952
- 162 VOGEL, C.L. and LUNDE, M.N.: Toxoplasma serology in patients
with malignant diseases of the reticulo
endothelial system. Cancer 23; 614, 1969
- 163 WALLS, KW., TARASKA, J.J., GOLDMAN, M.: Isolation of Toxoplasma
gondii from cysts in human brain. J.
Parasit 49; 930, 1963
- 164 WALTON, B.C., BENCHOFF, B.M., BROKS, W.H.: Comparison of the
indirect fluorescent antibody test and
methylene blue dye test for detection of
antibodies to Toxoplasma gondii. Amer. J.
Trop. Med. Hyg. 15; 149, 1966
- 165 WARREN, K.S., DINGLE, J.H.: A study of illness in a group of
Cleveland families. Antibodies to Toxo-
plasma gondii in 40 families observed for
ten (10) years. New Engl. J. Med. 269;
1394, 1963
- 166 WEGMANN, T., REUTTER, F., HAMMER, B.: Toxoplasmose als diagno-
stisches Problem. Schweiz, Med. Wschr. 97;
1743, 1967
- 167 WENDE, S.:
Arch. Psychiatr. Nervenkrh. 194; 149-199
- 168 WERNER, H.:
Biologie, Übertragungswege und Nachweis
von Toxoplasma gondii, Internist 10; S.
421, 1963
- 169 -
Über den Nachweis von T.g. durch den Tier-
versuch. Z. Tropenmed. 17; 198, 1966
- 170 WERTLAKE, P., WINTER, T: Fatal toxoplasma myocarditis in an
adult patient with acute lymphocytic
leukemia. New Engl. J. Med. 273; 438,
1965
- 171 WESTPHAL, A., PALM, G.: Latente Toxoplasmainfektion im Tierversuch
als diagnostische Hilfsmittel. Z.
Tropenmed. Parasit. 5; 61, 1954
- 172 WESTPHAL, A., MÜHL PFORDT, H.: Untersuchungen über Wesen und
Fehlerquellen des Sabin-Feldman-Testes
Z. Hyg. Inf. 131; 423, 1950

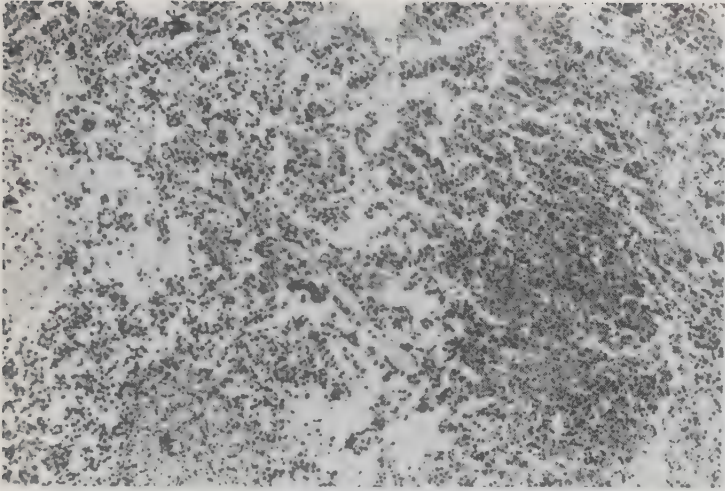
- WESTPHAL, A.: Zur Systematik von *Toxoplasma gondii*. Die Toxoplasmen als Trypanosomidae. Z. Tropenmed. Parasit. 5; 145, 1954
- WILDFÜHR, G.: Toxoplasmose. G. Fischer-Verlag, Jena 1954
- Elektrophoretische Untersuchungen von Rattenserum nach latenter Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Z. Immunforsch. 115; 122, 1958.



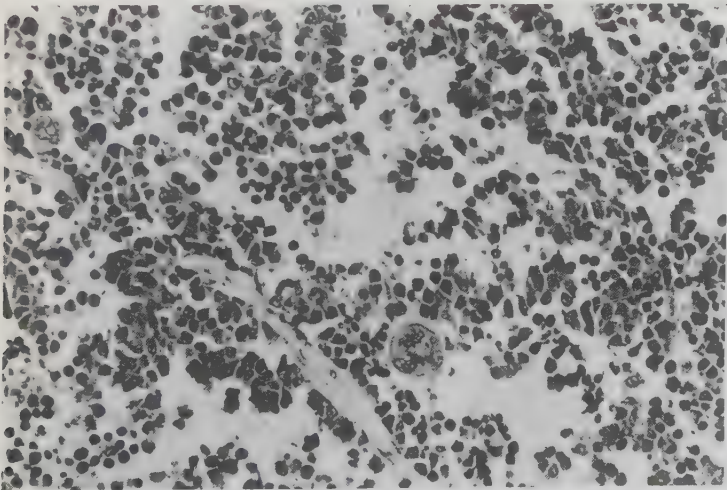
1. Rauscher-Virusleukämie, Leber einer Balb/c Maus: Periphero-acinäre Erythroblastenherde (80 x vergrößert)



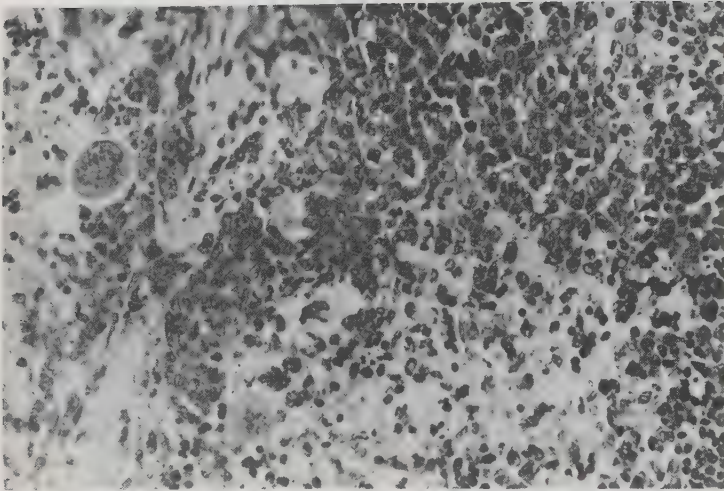
2. Rauscher-Virusleukämie, Leber einer Balb/c Maus: Erythroblastenherd zwischen den Leberzellbalken (800 x vergrößert)



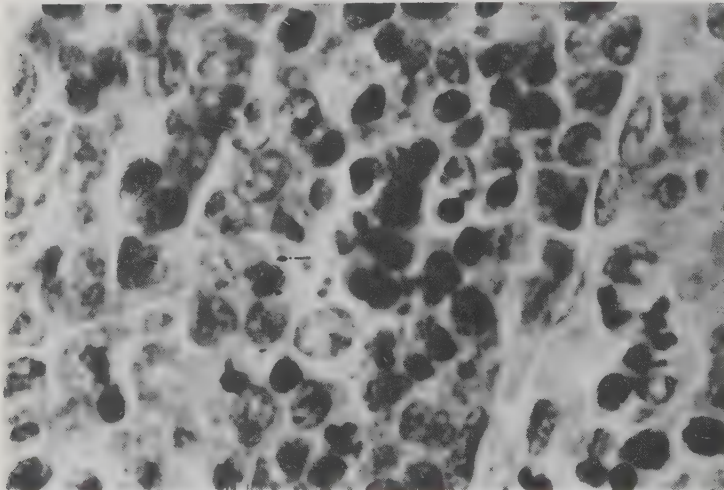
3. Rauscher-Virusleukämie, Milz: Zerstörung der Organstruktur, Blutseen, Herde atypischer Zellen (80 x vergrößert)



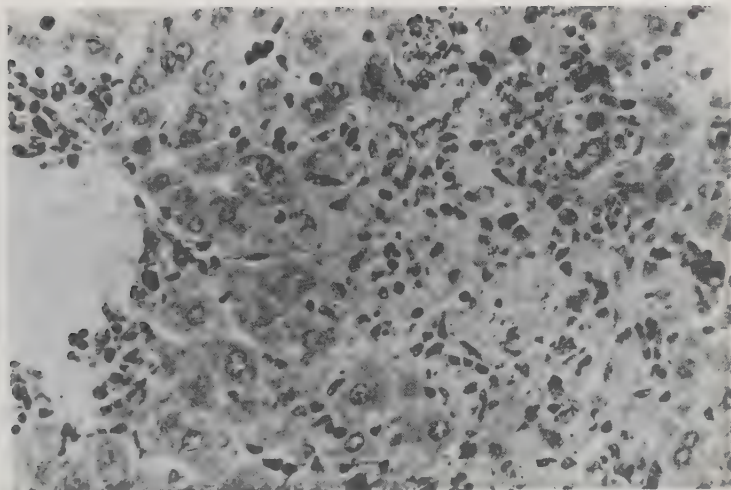
4. Rauscher-Virusleukämie, Milz: Auf der rechten Bildseite vorwiegend Erythroblasten, links atypische Retikulumzellen mit großen hellen Kernen, die Megakaryocyten sind vermehrt. (200 x vergrößert)



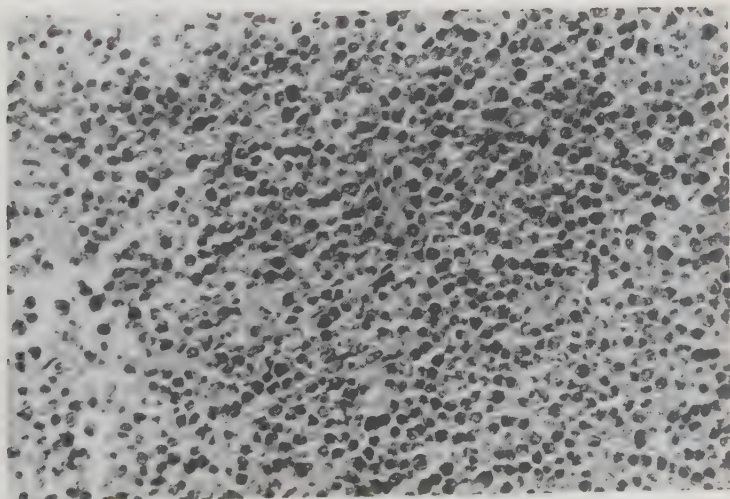
5. Friend-Virus-Leukämie, Milz einer Groppe-Maus: Große Herde von atypischen Retikulumzellen, in der Mitte fortgeschrittene Nekrose. (200 x vergrößert)



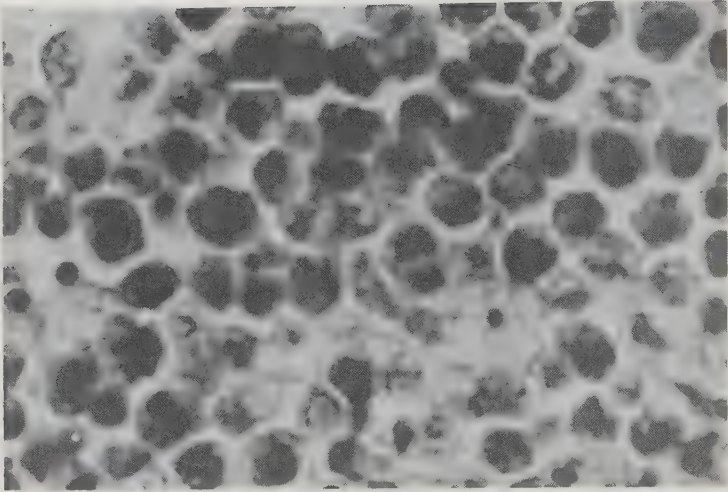
6. Friend-Virus-Leukämie, Milz: Atypische Retikulumzellen mit hellem großem Kern und Erythroblasten. (800 x vergrößert)



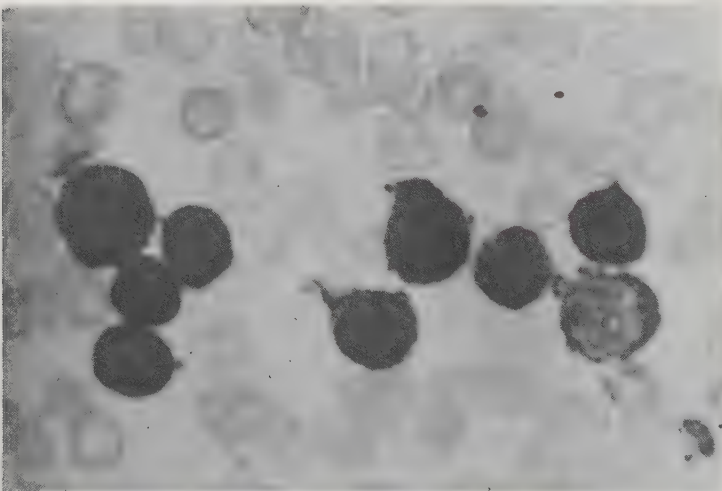
7. Friend-Virusleukämie, Leber: Diffuse sinusoidale Infiltrationen mit beginnender Zerstörung der Läppchenstruktur. (200 x vergrößert)



8. Graffi-Leukämie; Lymphknoten durchsetzt von leukotischen, meist unreifen Zellen, vereinzelt Mitosen. (200 x vergrößert)



9. Graffi-Leukämie: Zellen der myeloischen Reihe im Lymphknoten, in der Mitte eine Mitose. (800 x vergrößert)



10. Graffi-Leukämie: Blutausstrich mit Vermehrung der unreifen Leukocyten (800 x vergrößert)

Frau Professor Dr. med. M. Alexander möchte ich für die Überlassung des Themas und die Förderung und Beratung bei der Anfertigung der Dissertation meinen besonderen Dank aussprechen.

Ferner danke ich für wissenschaftlichen Rat und Unterstützung:

Herrn Oberarzt Dr. med. vet. M. Rommel, Institut für Parasitologie, Berlin,

Herrn Professor Dr. med. H. Gerhartz, Medizinische Klinik im Klinikum Westend, Haematologische Abteilung,

Fräulein Langmach, Med. techn. Assistentin im Klinikum Westend, für die Anfertigung der Bilder.

Lebenslauf

Am 10.1.1945 wurde ich, Sabine Jelen, als Tochter des Molkereifachmanns Herbert Jelen und seiner Ehefrau Johanna, geborene Kantel, in Allenstein/Ostpr., geboren. Nach der Flucht aus Ostpreußen lebten wir seit 1946 in Neuenkirchen, Kreis Soltau, wo mein Vater 1955 verstarb.

Am neusprachlichen und mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium Soltau bestand ich 1964 das Abitur und begann zum Sommersemester 1964 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach dem Physikum studierte ich zwei Semester an der Universität Wien, danach bis zum Staatsexamen im Februar 1970 wieder in Berlin. Während des Studiums famulierte ich insgesamt sieben Monate an Kliniken in Deutschland, der Schweiz, Österreich und Kanada.

Während der Medizinalassistentenzeit war ich auf der Kinderchirurgie des Rudolf-Virchow-Krankenhauses und anschließend in der Medizinischen Klinik Westend tätig. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Sulz.

